

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO PENZA 6,25 mg compresse

CARVEDILOLO PENZA 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARVEDILOLO PENZA 6,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg

CARVEDILOLO PENZA 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 25 mg

Eccipienti con effetto noto

lattosio e saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

CARVEDILOLO PENZA 6,25 mg compresse

compressa giallo chiaro, rotonda, convessa e con una linea di frattura.

CARVEDILOLO PENZA 25 mg compresse

compressa bianca, rotonda, convessa e con una linea di frattura.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale:

Carvedilolo è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. Può essere usato da solo o in associazione con altri medicinali antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.

Trattamento dell'angina pectoris.

Trattamento dello scompenso cardiaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Adulti: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio

raccomandato è di 25 mg una volta al giorno. Se necessario il dosaggio può essere gradualmente aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane, fino al raggiungimento della dose massima raccomandata di 50 mg al giorno da assumersi in un'unica somministrazione o frazionata in 25 mg due volte al giorno.

Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno. Tale dosaggio ha permesso di ottenere un adeguato controllo dei valori pressori in una parte dei pazienti. Se la risposta dovesse essere inadeguata, il dosaggio potrà essere aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane fino al raggiungimento della dose massima raccomandata di 50 mg, da assumersi frazionata in 25 mg due volte al giorno.

Trattamento dell'angina pectoris

Adulti: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio raccomandato è di 25 mg due volte al giorno.

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno. Successivamente la dose può essere aumentata, dopo un intervallo di almeno due giorni, a 25 mg due volte al giorno (dose massima da non superare).

Non superare la dose massima giornaliera raccomandata.

Trattamento dello scompenso cardiaco

La decisione di iniziare la terapia con carvedilolo per lo scompenso cardiaco deve essere presa da un medico esperto nella gestione di tale patologia, dopo un'accurata valutazione delle condizioni del paziente. I pazienti devono essere sempre stabili dal punto di vista clinico e non devono presentare deterioramento dello stato clinico o segni di scompenso rispetto alla visita precedente. Nei pazienti in trattamento con digitale, diuretici e ACE-inibitori, il dosaggio di tali medicinali dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

IL DOSAGGIO DEVE ESSERE PERSONALIZZATO ED IL PAZIENTE DEVE ESSERE ATTENTAMENTE SEGUITO DURANTE TUTTO IL PERIODO NECESSARIO PER IL RAGGIUNGIMENTO DEL DOSAGGIO ADEGUATO.

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (1/2 compressa da 6,25 mg) due volte al giorno almeno per due settimane. Trascorse due settimane, se tale dosaggio è ben tollerato, la posologia può essere 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 deve essere aumentato fino alla dose più alta tollerata dal paziente.

La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in tutti i pazienti con scompenso cardiaco severo e nei pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo inferiore a 85 kg. In pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo superiore a 85 kg la dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.

Prima di ogni aumento del dosaggio, il paziente deve essere esaminato per accertare eventuali segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione. Un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione idrica devono essere trattati con un aumento del dosaggio dei diuretici, sebbene occasionalmente possa essere necessario diminuire la dose di carvedilolo o sospenderne temporaneamente l'assunzione.

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

I sintomi di vasodilatazione possono essere inizialmente trattati con una riduzione del dosaggio dei diuretici. Se i sintomi persistono la dose di ACE-inibitore (se usato) può essere diminuita e, se ritenuto necessario, si potrà successivamente

effettuare una riduzione del dosaggio di carvedilolo. In tali circostanze, la dose di carvedilolo non deve essere aumentata fino a quando i sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione non siano stati stabilizzati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di carvedilolo nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido, indipendentemente dai pasti.

Si raccomanda la somministrazione ai pasti in caso di scompenso cardiaco per rallentare l'assorbimento del medicinale e ridurre l'incidenza di ipotensione ortostatica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Insufficienza cardiaca instabile/scompensata, scompenso cardiaco in classe IV NYHA (classificazione "New York Heart Association") non rispondente a terapia standard che richieda terapia con inotropi per via endovenosa
- Disfunzione epatica clinicamente manifesta
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6)
- Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado in assenza di peacemaker permanente
- Bradicardia grave (< 50 bpm).
- Malattia del nodo del seno (compreso blocco seno-atriale).
- Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mm Hg).
- Shock cardiogeno.
- Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti.
- Acidosi metabolica.
- Asma bronchiale o altre malattie respiratorie con una componente broncospastica (ad esempio pazienti con malattia polmonare ostruttiva

- cronica che non assumono medicinali per via orale o inalatoria);
- Concomitante somministrazione di verapamil o diltiazem per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della ritenzione idrica durante la fase di titolazione di carvedilolo. Se questi sintomi si manifestano, il dosaggio dei diuretici deve essere aumentato e la dose di carvedilolo non deve essere ulteriormente aumentata fino a quando non sia stata raggiunta una stabilizzazione dei segni clinici. Occasionalmente, può essere necessario ridurre la dose di carvedilolo o, in rari casi, sospenderne temporaneamente l'assunzione. Questi episodi non precludono la possibilità di una successiva efficace titolazione di carvedilolo.

In pazienti con scompenso cardiaco controllato con digitale, diuretici e/o ACE-inibitori, Carvedilolo deve essere usato con cautela in quanto sia la digitale sia Carvedilolo rallentano la conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale in caso di insufficienza cardiaca congestizia

Un peggioramento reversibile della funzione renale è stato osservato durante la terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione arteriosa (pressione sistolica < 100 mmHg), con cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa, e/o insufficienza renale di base.

In pazienti affetti da scompenso cardiaco che presentino tali fattori di rischio, la funzionalità renale dovrebbe essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio di carvedilolo ed il trattamento dovrebbe essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzionalità renale.

Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto

Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve

aver ricevuto un ACE-inibitore almeno nelle ultime 48 ore, e la dose di ACE-inibitore deve essere stabile almeno nelle ultime 24 ore.

Diabete

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con diabete mellito in trattamento con ipoglicemizzanti, in quanto potrebbe essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia, o i segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente sono comunque da preferire farmaci alternativi ai betabloccanti.

Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento del controllo della glicemia. Un regolare controllo della glicemia è pertanto necessario nei diabetici sia quando viene iniziata la terapia con carvedilolo sia quando ne viene aumentato il dosaggio; la terapia ipoglicemizzante deve essere aggiustata di conseguenza.

Vasculopatia periferica

Carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con disturbi circolatori periferici e malattia vascolare periferica poiché i betabloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di insufficienza arteriosa.

Tireotossicosi

Carvedilolo può mascherare i sintomi di tireotossicosi. La brusca sospensione del β -blocco può essere seguita da una esacerbazione dei sintomi di ipertiroidismo o precipitazione della tempesta tiroidea.

Anestesia per chirurgia maggiore

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

Bradycardia

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

Ipersensibilità

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

Reazioni avverse cutanee gravi

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

Psoriasi

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

Feocromocitoma

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

Angina variante di Prinzmetal

I medicinali con attività betabloccante non selettiva possono provocare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti con angina variante di Prinzmetal. Non è disponibile alcuna esperienza clinica con carvedilolo in questi pazienti. Bisogna usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal.

Lenti a contatto

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

Sindrome da sospensione

Il trattamento con carvedilolo non deve essere interrotto bruscamente, specialmente in pazienti

con cardiopatia ischemica. La sospensione di carvedilolo deve avvenire gradualmente (nell'arco di due settimane).

Carvedilolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipertensione labile o secondaria così come con ortostasi, cardiopatia infiammatoria acuta, ostruzione emodinamica rilevante delle valvole cardiache o del tratto di deflusso, malattia arteriosa periferica allo stadio terminale, trattamento concomitante con antagonista del recettore α_1 o agonista del recettore α_2 fintanto che non siano disponibili ulteriori esperienze cliniche.

Altre avvertenze relative a carvedilolo e i beta-bloccanti in generale

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

In soggetti predisposti, ad esempio anziani o con bradicardia preesistente, con disfunzione del nodo del seno o blocco atrio-ventricolare può insorgere un arresto sinusale (vedere paragrafo 4.8).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di carvedilolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P.

Digossina: In alcuni studi su soggetti sani e pazienti con insufficienza cardiaca è stata dimostrata un'esposizione aumentata alla digossina fino al 20%. Sia digossina che carvedilolo, rallentano la conduzione AV. Nei pazienti di sesso maschile è stato osservato un effetto significativamente più ampio rispetto alle pazienti di sesso femminile. Si raccomanda un controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si aggiusta o si sospende la terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina e tacrolimus: due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale o cardiaco trattati con ciclosporina per via orale hanno mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con Carvedilolo. Modesti aumenti delle concentrazioni medie minime di ciclosporina sono stati osservati in seguito all'inizio del trattamento con carvedilolo in 21 pazienti sottoposti a trapianto renale che soffrono di rigetto vascolare cronico. 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%. Il meccanismo di interazione non è noto, tuttavia potrebbe essere implicata l'inibizione da parte di carvedilolo della glicoproteina-P intestinale. 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. Inoltre, vi sono prove che il CYP3A4 è coinvolto nel metabolismo del carvedilolo. Poiché tacrolimus è un substrato della glicoproteina-P e del CYP3A4, anche la sua farmacocinetica può essere influenzata dal carvedilolo.

Effetti di altri medicinali e sostanze sulla farmacocinetica di carvedilolo

Gli inibitori così come gli induttori di CYP2D6 e CYP2C9 possono modificare in modo stereoselettivo il metabolismo sistemico e/o presistemico del Carvedilolo, provocando aumentate o ridotte concentrazioni plasmatiche di R-carvedilolo e S-carvedilolo (vedere paragrafo 5.2.). Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto, ma la lista non è esaustiva.

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

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

Fluoxetina e paroxetina: in uno studio randomizzato trasversale effettuato su 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la somministrazione contemporanea di fluoxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo del carvedilolo con un aumento del 77% nell'AUC media dell'enantiomero R(+)(+) che può comportare un aumento degli effetti di blocco α -adrenergico ed un aumento non statisticamente significativo dell'AUC dell'enantiomero S rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli eventi avversi, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca.

L'effetto di paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, somministrata in dose singola sulla farmacocinetica di carvedilolo è stato studiato in 12 soggetti sani dopo singola somministrazione orale.

È stato riscontrato un significativo aumento dell'esposizione di R- e S-carvedilolo, ma non sono stati osservati effetti clinici in questi soggetti sani. Si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione, prendendo in considerazione la possibilità di una modifica del dosaggio.

Induttori e inibitori del metabolismo epatico:

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

Cimetidina: la Cimetidina ha aumentato l'AUC di circa il 30%, ma non ha causato alcun cambiamento nella Cmax. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista, come la cimetidina, poiché i livelli plasmatici di carvedilolo possono venire aumentati. Tuttavia, sulla base dell'effetto relativamente piccolo di cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di un'interazione clinicamente importante è minima.

Alcol: L'assunzione di alcol ha effetti ipotensivi acuti che possono aumentare la riduzione della pressione sanguigna causata dal carvedilolo. Poiché il carvedilolo è solo scarsamente solubile in acqua ma solubile in etanolo, la presenza di alcol potrebbe influenzarne la velocità e/o l'entità dell'assorbimento intestinale. Inoltre, il carvedilolo ha dimostrato di essere parzialmente metabolizzato dal CYP2E1, un enzima noto per essere sia indotto che inibito dall'alcol.

Succo di pompelmo: è stato dimostrato che il consumo di una singola dose di 300 ml di succo di pompelmo determina un aumento di 1,2 volte

dell'AUC di Carvedilolo rispetto all'acqua. Sebbene la rilevanza clinica non sia nota, si raccomanda di evitare l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con carvedilolo.

Interazioni farmacodinamiche

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

Agenti che riducono le catecolamine: pazienti che assumono sia agenti con proprietà betabloccanti sia un medicinale che può ridurre le catecolamine (es. reserpina e gli inibitori delle monoaminoossidasi) devono essere attentamente monitorati per i segni di ipotensione e/o di bradicardia grave.

Glicosidi cardiaci (digossina). L'uso combinato di beta-bloccanti e digossina può provocare un ulteriore prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare (AV) e indurre bradicardia.

Calcio-antagonisti non-diidropiridinici, amiodarone o altri antiaritmici: in combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4).

Casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione con diltiazem, verapamil e/o amiodarone per via orale. Come osservato per altri agenti con proprietà betabloccanti, se carvedilolo è somministrato per via orale con calcioantagonisti del tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda il monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa.

Bradycardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare sono stati riportati poco dopo l'inizio del trattamento con beta-bloccanti in pazienti in trattamento con amiodarone. Esiste il rischio di insufficienza cardiaca in caso di terapia endovenosa concomitante con antiaritmici di classe Ia o Ic (vedere paragrafo 4.3).

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

Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà betabloccanti e clonidina deve essere interrotto, il betabloccante deve essere interrotto per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Antiipertensivi: come osservato per altri agenti con attività betabloccante, carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali somministrati in associazione aventi azione antiipertensiva (ad esempio antagonisti del recettore α_1) o quella di farmaci per i quali l'ipotensione fa parte del profilo dei propri effetti indesiderati.

Diidropiridine: la somministrazione di diidropiridine e carvedilolo deve essere effettuata sotto stretto controllo poiché sono stati riportati insufficienza cardiaca e ipotensione grave.

Agenti anestetici: particolare attenzione deve essere prestata durante l'anestesia a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivo di carvedilolo e degli anestetici.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS): l'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di farmaci betabloccanti può provocare un aumento dei livelli di pressione sanguigna e un insufficiente controllo della pressione sanguigna stessa.

Broncodilatatori beta-agonisti: i farmaci betabloccanti non cardio-selettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori dei beta-agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti in queste condizioni.

Agenti bloccanti neuromuscolari: aumento del blocco neuromuscolare.

Farmaci inotropi: non è stata studiata la somministrazione di Carvedilolo in associazione a farmaci inotropi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non c'è adeguata esperienza clinica relativa all'utilizzo di Carvedilolo nelle donne in gravidanza. I betabloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria e ipotermia) nel feto e nel neonato. Si può verificare un aumento del rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo postnatale.

Carvedilolo non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi. Il trattamento deve essere interrotto 2-3 giorni prima della nascita prevista. Se ciò non è possibile, il neonato deve essere monitorato per i primi 2-3 giorni di vita.

Allattamento

Non è stato stabilito se Carvedilolo sia escreto nel latte umano. Tuttavia, i maggiori betabloccanti, in particolare composti lipofili, passano nel latte materno umano, anche se in misura variabile.

L'allattamento con latte materno è pertanto controindicato in seguito alla somministrazione di Carvedilolo (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

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

A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiri, disturbi della vista), la capacità di guidare, di utilizzare macchinari, o di lavorare senza un solido sostegno può essere compromessa. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti di dose, in caso di sostituzione con un altro medicinale contenente carvedilolo e in combinazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le categorie di frequenza sono le seguenti:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto rara $< 1/10.000$

La tabella 1 sotto riportata riassume le reazioni avverse che sono stati riportati in associazione all'uso di carvedilolo in studi clinici

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco negli studi clinici

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	polmonite bronchiti infezioni delle vie respiratorie superiori infezioni delle vie urinarie	comune comune comune comune
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	anemia trombocitopenia leucopenia	comune raro molto raro raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	ipersensibilità (reazione allergica)	molto raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	aumento di peso ipercolesterolemia alterazione del controllo glicemico (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete preesistente	comune comune comune
<i>Disturbi psichiatrici</i>	depressione, umore depresso disturbi del sonno confusione	comune comune non comune non comune

<i>Patologie del sistema nervoso</i>	capogiri cefalea sincope, pre-sincope parestesia	molto comune molto comune non comune non comune
<i>Patologie dell'occhio</i>	compromissione della visione ridotta lacrimazione (occhi secchi) irritazione oculare	comune comune comune
<i>Patologie cardiache</i>	insufficienza cardiaca bradicardia edema ipervolemia blocco atrioventricolare angina pectoris ipotensione ipotensione ortostatica	molto comune comune comune comune comune non comune non comune molto comune comune
<i>Patologie vascolari</i>	disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione della claudicazione intermittente e del fenomeno di Raynaud) ipertensione	Comune comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	dispnea edema polmonare asma in pazienti predisposti congestione nasale	comune comune comune raro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	nausea diarrea vomito dispepsia dolori addominali	comune comune comune comune comune

	stipsi bocca secca	non comune raro
<i>Patologie epatobiliari</i>	aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT) amminotransferasi (AST) e della gammaglutamiltransferasi (GGT)	molto raro
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni psoriasiche e lichen planus simil lesioni cutanee), alopecia gravi reazioni avverse cutanee (es. eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica)	non comune molto raro
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	dolore alle estremità	Comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>	insufficienza renale e alterazioni della funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale basale disturbi della minzione incontinenza urinaria nelle donne	comune molto raro
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	disfunzione erettile	non comune
<i>Patologie</i>	astenia	molto

<i>sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	edema dolore	comune comune comune
---	-----------------	----------------------------

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Capogiri, sincope, mal di testa e astenia sono generalmente lievi e hanno maggiori probabilità di verificarsi all'inizio del trattamento.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca e della ritenzione di liquidi nella fase di titolazione della dose di carvedilolo (vedere paragrafo 4.4).

L'insufficienza cardiaca è un evento comunemente segnalato sia in pazienti trattati con placebo (14,5%) che in pazienti trattati con carvedilolo (15,4%) nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto).

È stato osservato un peggioramento reversibile della funzione renale nella terapia con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione sanguigna, cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale di base (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Diabete slatentizzato, peggioramento di diabete manifesto e insulino-resistenza (effetti di classe).

Patologie cardiache

Arresto sinusale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della pelle e del sottocutaneo

Iperidrosi.

Patologie renali e urinarie

Incontinenza urinaria nelle donne che si risolve con l'interruzione del trattamento.

Disturbi psichiatrici

Allucinazioni

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

In caso di sovradosaggio si possono verificare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Si possono, inoltre, presentare problemi respiratori, broncospasmo, vomito, alterazioni della coscienza e crisi convulsive generalizzate.

Trattamento

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

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

Nota importante

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

dovrebbero essere continuate fino a quando il paziente non si sia stabilizzato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici

Codice ATC: C07AG02

Meccanismo di azione

Il carvedilolo, una miscela racemica di due stereoisomeri, è un bloccante dei recettori alfa e beta adrenergici ad azione multipla. Le proprietà bloccanti dei recettori beta-1 e beta-2 sono associate all'enantiomero S-carvedilolo. Entrambi gli enantiomeri svolgono un'attività di blocco del recettore alfa-1. A concentrazioni più elevate carvedilolo ha anche un'attività di blocco dei canali del calcio.

Il carvedilolo non presenta un'attività simpaticomimetica intrinseca e, come il propranololo, ha attività stabilizzante di membrana.

Effetti farmacodinamici

Carvedilolo attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa1-adrenergici induce vasodilatazione.

Carvedilolo riduce le resistenze vascolari periferiche mediante vasodilatazione e deprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone tramite il beta-blocco. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione idrica è rara.

Carvedilolo attenua l'aumento della pressione sanguigna indotto dalla fenilefrina, un agonista degli alfa1-adrenocettori, ma non quello indotto dall'angiotensina II.

Carvedilolo ha effetti organo-protettivi e antiproliferativi, ha potenti proprietà antiossidanti ed è dotato di attività scavenger nei confronti dei radicali liberi. Le proprietà antiossidanti 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.

Il rapporto delle lipoproteine ad alta e bassa densità (HDL/LDL) rimane invariato. Le concentrazioni degli elettroliti plasmatici rimangono invariate.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno dimostrato che le attività combinate di vasodilatazione e di beta-blocco possedute da Carvedilolo producono i seguenti effetti:

Ipertensione

Il carvedilolo riduce la pressione mediante una combinazione di beta-blocco e vasodilatazione mediata da alfa1. La riduzione della pressione non è associata a un aumento concomitante della resistenza periferica totale, come osservato con agenti beta-bloccanti puri. Il carvedilolo mantiene la gittata sistolica, riduce le resistenze periferiche. Il flusso sanguigno renale e agli altri organi non è compromesso. Il flusso ematico periferico è mantenuto, pertanto le estremità fredde rappresentano un evento raro.

La frequenza cardiaca è leggermente diminuita.

Pazienti ipertesi con insufficienza renale

Diversi studi aperti hanno dimostrato che carvedilolo è un agente efficace nei pazienti con ipertensione renale. Lo stesso vale per i pazienti con insufficienza renale cronica o quelli in emodialisi o dopo trapianto renale. Il carvedilolo provoca una graduale riduzione della pressione sanguigna sia nei giorni di dialisi che in quelli di non dialisi e gli effetti di riduzione della pressione sanguigna sono paragonabili a quelli osservati nei pazienti con funzionalità renale normale.

Sulla base dei risultati ottenuti in studi comparativi su pazienti emodializzati, si è concluso che il carvedilolo era più efficace dei calcioantagonisti ed era meglio tollerato.

Malattia coronarica

Nei pazienti con cardiopatia coronarica, carvedilolo ha dimostrato proprietà anti-ischemiche (tempo totale di esercizio migliorato, tempo alla depressione del segmento ST di 1 mm e tempo all'angina) e proprietà anti-anginose che sono state mantenute durante il trattamento a lungo termine. Studi emodinamici acuti hanno dimostrato che il carvedilolo riduce significativamente la richiesta di ossigeno del miocardio e l'iperattività simpatica. Diminuisce anche il precarico miocardico (pressione dell'arteria polmonare e pressione del cuneo

capillare polmonare) e il postcarico (resistenza periferica totale).

Insufficienza cardiaca cronica

Carvedilolo riduce significativamente la mortalità e le ospedalizzazioni e migliora i sintomi e la funzione ventricolare sinistra nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica ischemica o non ischemica.

Disfunzione ventricolare sinistra a seguito di infarto miocardico acuto

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo su 1.959 pazienti con infarto miocardico recente e frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$ o indice di movimento della parete $\leq 1,3$ (con o senza insufficienza cardiaca sintomatica), carvedilolo ha ridotto la mortalità per tutte le cause o l'infarto miocardico non fatale del 29% ($p = 0,002$), la mortalità per cause cardiovascolari del 25% ($p = 0,024$) e l'ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale del 41% ($p = 0,014$). Inoltre, un'analisi post-hoc ha mostrato che il carvedilolo ha ridotto significativamente la morte o l'ospedalizzazione cardiovascolare maggiore del 17% ($p = 0,019$).

Popolazione pediatrica

Gli studi disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di carvedilolo in bambini e adolescenti affetti da scompenso cardiaco sono limitati ed eterogenei per disegno, dimensione, misure di esito utilizzati e risultati ottenuti.

Non essendoci prove sufficienti né per supportare o scoraggiare l'uso dei beta-bloccanti nei bambini, né per proporre uno schema posologico, sono necessari ulteriori studi clinici e di cinetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

La biodisponibilità assoluta di carvedilolo nell'uomo è circa del 25%.

Carvedilolo è un racemo e l'enantiomero S sembra essere metabolizzato più rapidamente dell'enantiomero R, mostrando una biodisponibilità orale assoluta del 15% rispetto al 31% dell'enantiomero R. La concentrazione plasmatica massima di R-carvedilolo è circa 2 volte superiore a quella di S-carvedilolo.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che carvedilolo è un substrato del trasportatore di efflusso glicoproteina-P.

Il picco plasmatico viene raggiunto circa 1 ora dopo somministrazione orale. Esiste una relazione lineare tra dose e concentrazione nel plasma. I pasti non modificano la biodisponibilità o la massima concentrazione plasmatica, sebbene il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato.

Distribuzione

Carvedilolo è altamente lipofilo mostrando un legame alle proteine plasmatiche intorno al 95%. Il volume di distribuzione è circa tra 1,5 e 2 l/kg ed aumenta nei pazienti con cirrosi epatica.

Metabolismo

L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%; la ricircolazione entero-epatica del farmaco immutato è stata dimostrata nell'animale.

L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%; la ricircolazione entero-epatica del farmaco immutato è stata dimostrata nell'animale.

In tutte le specie animali studiate ed anche nell'uomo, carvedilolo è estesamente metabolizzato nel fegato mediante ossidazione e coniugazione con produzione di vari metaboliti che vengono principalmente eliminati con la bile.

In pazienti con ridotta funzionalità epatica la biodisponibilità può risultare aumentata fino all'80% a causa di un ridotto effetto di primo passaggio.

La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività betabloccante. Il metabolita 4'-idrossifenolo è risultato, nelle prove precliniche, circa tredici volte più attivo di carvedilolo in termini di attività

betabloccante. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a carvedilolo, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse di quella di carvedilolo. Inoltre due dei metaboliti idrossicarbazolici sono degli antiossidanti particolarmente potenti, con un'attività antiossidante dalle 30 alle 80 volte maggiore di quella di carvedilolo. Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo ossidativo del carvedilolo è stereoselettivo. I risultati di uno studio in vitro hanno suggerito che diversi isoenzimi del citocromo P450 possono essere coinvolti nei processi di ossidazione e idrossilazione tra cui CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, così come CYP1A2.

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

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

Polimorfismo genetico

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

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di Carvedilolo è compresa fra le 6 e le 10 ore.

La clearance plasmatica è approssimativamente di 590 ml/min e l'emivita di eliminazione di circa 2,5 ore, dopo infusione endovenosa di 12,5 mg di carvedilolo. A seguito di una singola somministrazione orale di 50 mg di carvedilolo,

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

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

Relazione/i farmacocinetica/farmacodinamica

Analogamente ad altri beta-bloccanti, esiste una disconnessione temporale tra l'esposizione al farmaco e l'azione farmacodinamica poiché l'effetto massimo sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna si ottiene più tardi della concentrazione plasmatica massima. Le concentrazioni plasmatiche possono non essere direttamente correlate agli effetti del farmaco. Il ritardo nell'insorgenza dell'azione cardiovascolare potrebbe essere dovuto al tempo necessario per la distribuzione del farmaco agli organi bersaglio (l'effetto ipotensivo è mediato da diversi fattori come per es. dall'azione sulla contrattilità miocardica, secrezione di renina, sensibilità dei barocettori). È stato riscontrato che le differenze metaboliche causate da genotipi distinti del CYP2D6 determinano variazioni farmacocinetiche significative che non hanno alcun effetto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna. Complessivamente, le relazioni dose-effetto e cinetico-dinamiche del carvedilolo sono determinate da complesse interazioni tra cinetica e dinamica enantiospecifiche, legame proteico e coinvolgimento dei metaboliti attivi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani

In uno studio di cinetica condotto su soggetti ipertesi (8 giovani e 21 anziani) sono stati osservati un aumento statisticamente significativo dei valori di AUC e di C_{max} nell'anziano dopo la somministrazione delle dosi da 25 e 50 mg. I valori di emivita misurati nei 2 gruppi erano simili.

Pazienti epatopatici

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.

Carvedilolo è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica clinicamente manifesta (vedere paragrafo 4.3). Uno studio di farmacocinetica in pazienti cirrotici ha dimostrato che l'esposizione (AUC) al carvedilolo è stata aumentata di 6,8 volte in pazienti con insufficienza epatica rispetto ai soggetti sani.

Compromissione renale

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. Il carvedilolo, visto l'ampio legame con le proteine plasmatiche non è dializzabile.

Pazienti cardiopatici

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

Popolazione pediatrica

La clearance in bambini e adolescenti nel bambino è significativamente maggiore rispetto all'adulto (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Negli studi di cancerogenesi effettuati nel ratto e nel topo utilizzando, rispettivamente, dosaggi fino a 75 mg/kg/die e 200 mg/kg/die (da 38 a 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo), Carvedilolo non è risultato essere cancerogeno.

Mutagenicità

Carvedilolo ha dimostrato di non possedere attività mutagena nei test condotti su mammiferi e non mammiferi sia *in vitro* sia *in vivo*.

Compromissione della fertilità

La somministrazione di Carvedilolo in ratti femmine gravide a dosaggi tossici per la madre (200 mg/kg pari a più di 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) ha determinato alterazioni della fertilità (scarso accoppiamento, minore numero di corpi lutei, di impianti e di embrioni).

Teratogenicità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze sostanziali di teratogenicità con carvedilolo.

Dosaggi 60 mg/kg (30 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) hanno provocato un ritardo nella crescita e nello sviluppo della prole. È stato osservato un effetto embriotossico (aumento delle perdite post-impianto) ma non sono state osservate malformazioni nel ratto e nel coniglio fino a dosaggi rispettivamente di 200 mg/kg e di 75 mg/kg (100 volte e 38 volte la massima dose raccomandata nell'uomo). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CARVEDILOLO PENZA 6,25 mg compresse:

saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra; crospovidone, magnesio stearato, ferro ossido giallo (E 172).

CARVEDILOLO PENZA 25 mg compresse:

saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità e dalla luce; conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CARVEDILOLO PENSA 6,25 mg compresse:
Confezione da 28 compresse in blister PVC/Al.
CARVEDILOLO PENSA 25 mg compresse:
Confezione da 30 compresse in blister PVC/Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A. - Via Ippolito Rosellini, 12 -
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036407017 - "6,25 mg compresse", 28 compresse
in blister PVC/Al
036407029 - "25 mg compresse", 30 compresse in
blister PVC/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ottobre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO