RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVEDILOLO DOC Generici 6,25 mg compresse
CARVEDILOLO DOC Generici 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARVEDILOLO DOC Generici 6,25 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg.

CARVEDILOLO DOC Generici 25 mg compresse
Una compressa contiene:
Principio attivo: carvedilolo 25 mg.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio e lattosio monoidrato
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
La compressa può essere divisa 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 antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.
Trattamento dell'angina pectoris.
Trattamento dello scompenso cardiaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido.
Non è necessario assumere le compresse con i pasti; tuttavia, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, carvedilolo dovrebbe essere somministrato in concomitanza dei pasti per rallentare l'assorbimento e ridurre l'incidenza di effetti posturali quali l'ipotensione ortostatica.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale
Adulti: il dosaggio consigliato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio raccomandato è di 25 mg una volta al giorno. Se necessario il dosaggio può essere gradualmente aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane, fino al raggiungimento della dose massima consigliata di 50 mg al giorno da assumersi in un'unica somministrazione o frazionata in 25 mg due volte al giorno.
Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg una volta al giorno. Tale dosaggio ha permesso di ottenere un adeguato controllo dei valori pressori in una parte dei pazienti. Se la risposta dovesse essere inadeguata, il dosaggio potrà essere aumentato ad intervalli non inferiori alle due settimane fino al raggiungimento della dose massima consigliata di 50 mg, da assumersi frazionata in 25 mg due volte al giorno.

Trattamento dell'angina pectoris
Adulti: il dosaggio raccomandato per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno per i primi due giorni. Successivamente, il dosaggio consigliato è di 25 mg due volte al giorno.
Si raccomanda di non superare tale posologia.
Anziani: la dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 12,5 mg due volte al giorno.
Successivamente la dose può essere aumentata, dopo un intervallo di almeno due giorni, a 25 mg due volte al giorno (dose massima da non superare).

Trattamento dello scompenso cardiaco
La decisione di iniziare la terapia con carvedilolo per lo scompenso cardiaco deve essere presa da un medico esperto nella gestione di tale patologia, dopo un'accurata valutazione delle condizioni del paziente. I pazienti devono essere sempre stabili dal punto di vista clinico e 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 farmaci dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con carvedilolo.

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

La dose raccomandata per l'inizio della terapia è di 3,125 mg (1/2 compressa da 6,25 mg) due volte al giorno almeno per due settimane. Se tale dosaggio è ben tollerato, la posologia può essere in seguito aumentata, ad intervalli non inferiori

alle due settimane, e portata prima a 6,25 mg due volte al giorno, poi a 12,5 mg due volte al giorno ed infine a 25 mg due volte al giorno. Il dosaggio dovrebbe essere aumentato fino alla dose più alta tollerata dal paziente.
La dose massima raccomandata è di 25 mg due volte al giorno in tutti i pazienti con scompenso cardiaco severo e nei pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo inferiore a 85 kg. In pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato con peso corporeo superiore a 85 kg la dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.
Prima di ogni aumento del dosaggio, il paziente dovrebbe essere esaminato dal medico per accertare eventuali segni di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione. Un temporaneo peggioramento dell'insufficienza cardiaca o la ritenzione idrica dovrebbero essere trattati con un aumento del dosaggio dei diuretici, sebbene occasionalmente possa essere necessario diminuire la dose di carvedilolo o sospenderne temporaneamente l'assunzione.
Nell'eventualità in cui il trattamento con carvedilolo venga interrotto per più di due settimane, la terapia dovrà essere nuovamente iniziata con l'assunzione di 3,125 mg (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 dovrebbe essere aumentata fino a quando i sintomi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di vasodilatazione non siano stati stabilizzati.
La tollerabilità e l'efficacia di carvedilolo in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Insufficienza cardiaca instabile/scompensata.
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego).
Disfunzione epatica clinicamente manifesta.
Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia stato posto un pacemaker permanente).
Bradicardia grave (< 50 bpm).
Malattia del nodo del seno (compreso blocco seno-atriale).
Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mmHg).
Shock cardiogeno.
Precedenti di broncospasmo o asma.
Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti(vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego).
Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego
Insufficienza cardiaca congestizia cronica
In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, può verificarsi un peggioramento dell'insufficienza cardiaca o della ritenzione idrica durante la fase di titolazione di carvedilolo. Se questi sintomi si manifestano, il dosaggio dei diuretici deve essere aumentato e la dose di carvedilolo non deve essere incrementata 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.
Carvedilolo deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitalici, in quanto entrambi i farmaci rallentano la conduzione AV.
Se nel corso della terapia dell’insufficienza cardiaca, si verificano deterioramento dello stato clinico o segni di aggravamento dell'insufficienza cardiaca rispetto alla visita precedente, deve essere instaurata una terapia alternativa.
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 insufficienza cardiaca che presentino tali fattori di rischio, la funzionalità renale dovrebbe essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio di carvedilolo ed il trattamento dovrebbe essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzionalità renale.
Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto
Prima di iniziare il trattamento con carvedilolo il paziente deve essere clinicamente stabile e deve aver ricevuto un ACE-inibitore almeno nelle ultime 48 ore e la dose di ACE-inibitore deve essere stabile almeno nelle ultime 24 ore.
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Carvedilolo deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica che non assumono medicinali per via orale o inalatoria e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.
In pazienti con predisposizione al broncospasmo, si può manifestare sofferenza respiratoria come risultato di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante le fasi iniziali e di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, e la dose di carvedilolo deve essere ridotta se venissero osservati sintomi di broncospasmo durante il trattamento.
Diabete
Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo a pazienti con diabete mellito, in quanto i segni e sintomi iniziali di un'ipoglicemia acuta possono venire mascherati o attenuati.
Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente sono comunque da preferire farmaci alternativi ai beta-bloccanti.
Nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca cronica, l'uso di carvedilolo può essere associato ad un peggioramento

del controllo della glicemia.
Un regolare controllo della glicemia è pertanto necessario nei diabetici sia quando viene iniziata la terapia con carvedilolo sia quando ne viene aumentato il dosaggio; la terapia ipoglicemizzante deve essere aggiustata di conseguenza.
Vasculopatia periferica
Carvedilolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica poiché i betabloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di insufficienza arteriosa.
Fenomeno di Raynaud
Carvedilolo deve essere usato con cautela in pazienti che soffrono di disturbi circolatori periferici (es. fenomeno di Raynaud) poiché può verificarsi un aggravamento dei sintomi.
Tireotossicosi
Carvedilolo può mascherare i sintomi di tireotossicosi.
Anestesia e chirurgia maggiore
Deve essere esercitata cautela in pazienti che devono sottoporsi a chirurgia generale, a causa della sinergia degli effetti inotropi negativi di carvedilolo e degli anestetici.
Bradicardia
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 anafilattiche.
Psoriasi
I pazienti con una storia di psoriasi associata a terapia con betabloccanti devono prendere carvedilolo solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.
Uso concomitante di calcio-antagonisti
Un attento monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e della pressione arteriosa è necessario nei pazienti che ricevono contemporaneamente carvedilolo in associazione con calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, o altri farmaci antiaritmici.
Carvedilolo dovrebbe essere utilizzato con cautela in pazienti con ipertensione labile o secondaria fintanto che non siano disponibili ulteriori esperienze cliniche.
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 che 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, sebbene l'attività alfa-bloccante di carvedilolo possa prevenire questi sintomi. Tuttavia, 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).

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. 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.
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

Carvedilolo è un substrato nonché un 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 il metabolismo sistemico e/o presistemico del carvedilolo in maniera stereoselettiva, portando ad aumentate o ridotte concentrazioni plasmatiche di R ed S-carvedilolo. Alcuni esempi osservati in pazienti o in soggetti sani sono elencati sotto, ma la lista non è esaustiva.

Digossina: Le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 15% quando digossina e carvedilolo sono somministrati in concomitanza. Sia digossina che carvedilolo rallentano la conduzione AV. Si raccomanda un maggiore controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si regola o si sospende la terapia con carvedilolo (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Rifampicina: In uno studio su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente tramite induzione della glicoproteina P che ha portato ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo. Particolare attenzione è pertanto richiesta nei pazienti in trattamento con induttori delle ossidasi a funzione mista come la rifampicina.

Ciclosporina: Due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco trattati con ciclosporina orale hanno mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con carvedilolo. 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 di dose richiesto, si raccomanda di monitorare strettamente le concentrazioni 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, amiodarone ha ridotto la clearance di S-carvedilolo probabilmente tramite l'inibizione del CYP2C9. La concentrazione plasmatica media di R-carvedilolo non è stata modificata. Di conseguenza, esiste un rischio potenziale di incremento del β-blocco causato da un aumento della concentrazione plasmatica di S-carvedilolo.

Fluoxetina: in uno studio clinico randomizzato incrociato condotto su 10 pazienti affetti da insufficienza cardiaca, la somministrazione contemporanea di fluoxetina, un potente 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 del battito cardiaco.

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

Interazioni farmacodinamiche

Insulina o ipoglicemizzanti orali: Agenti con proprietà beta-bloccanti possono potenziare l'effetto 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.

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

Digossina: L'uso associato di beta-bloccanti e digossina può risultare in un prolungamento additivo del tempo di conduzione atrioventricolare (AV).

Verapamil, diltiazem, o *altri antiaritmici:* In combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Clonidina: la somministrazione concomitante di clonidina e agenti con proprietà beta-bloccanti può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.
Quando il trattamento concomitante con agenti aventi proprietà beta-bloccanti e clonidina deve essere interrotto, il beta-bloccante deve essere interrotto per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.

Bloccanti del canale del calcio (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).Casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con compromissione emodinamica) sono stati osservati quando carvedilolo è somministrato in associazione con diltiazem. Come osservato per altri agenti con proprietà beta-bloccanti, se carvedilolo è somministrato per via orale con calcio antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda il monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa.

Antipertensivi: Come osservato con altri agenti con attività beta-bloccante, il carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali somministrati contemporaneamente che hanno azione antipertensiva (per esempio antagonisti del recettore α_1), o che includono ipotensione nel profilo dei propri effetti indesiderati.

Agenti anestetici: Si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali durante l'anestesia a causa degli effetti sinergici inotropo negativo e ipotensivo di carvedilolo e farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

FANS: L'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e beta-bloccanti adrenergici può causare un aumento della pressione sanguigna ed un minor controllo della pressione sanguigna stessa.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia) nel feto e nel neonato. Si può verificare un aumento del rischio di complicanze cardiache e polmonari nel neonato nel periodo postnatale.
Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze sostanziali di teratogenicità con carvedilolo (vedere anche paragrafo 5.3).

Allattamento

Studi sugli animali hanno mostrato che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se carvedilolo è escreto nel latte materno umano.
L'allattamento al seno non è pertanto raccomandato durante l'assunzione di carvedilolo.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del carvedilolo sulla idoneità dei pazienti a guidare o ad azionare macchinari.
A causa di reazioni individuali variabili (es. capogiri, stanchezza), la capacità di guidare, di utilizzare macchinari, o di lavorare senza un solido sostegno può essere compromessa. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti di dose, col cambiamento del prodotto e in combinazione con alcool.

4.8 Effetti indesiderati

(a) Sintesi del profilo di sicurezza

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

(b) Elenco delle reazioni avverse

Il rischio della maggior parte delle reazioni avverse associate a carvedilolo è simile in tutte le indicazioni. Le eccezioni sono descritte nel sottoparagrafo (c).
Le categorie di frequenza sono le seguenti:
Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100, < 1/10)
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro < 1/10.000

Infezioni ed infestazioni

Comune: bronchiti, polmonite, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia
Raro: trombocitopenia
Molto raro: leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità (reazione allergica)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: aumento di peso, ipercolesterolemia, alterazione del controllo glicemico (iperglicemia, ipoglicemia) nei pazienti con diabete preesistente

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, umore depresso
Non comune: disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: capogiri, cefalea
Non comune: pre-sincope, sincope, parestesia

Patologie dell'occhio
Comune: compromissione della visione, ridotta lacrimazione (occhi secchi), irritazione oculare

Patologie cardiache
Molto comune: insufficienza cardiaca
Comune: bradicardia, edema, ipervolemia, eccesso di liquidi
Non comune: blocco atrio-ventricolare, angina pectoris

Patologie vascolari
Molto comune: ipotensione
Comune: ipotensione ortostatica, disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, malattia vascolare periferica, esacerbazione della claudicazione intermittente e del fenomeno di Raynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: dispnea, edema polmonare, asma in pazienti predisposti
Raro: congestione nasale

Patologie gastrointestinali
Comune: nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolori addominali
Non comune: stipsi
Raro: secchezza della bocca

Patologie epatobiliari
Molto raro: aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT), dell'aspartato amminotransferasi (AST) e della gammaglutamiltransferasi (GGT)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: reazioni cutanee (es. esantema allergico, dermatiti, aumentata sudorazione, orticaria, prurito, lesioni cutanee psoriasiche e lichen planus simili), alopecia
Molto raro: reazioni avverse cutanee gravi (es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: dolore alle estremità

Patologie renali e urinarie
Comune: insufficienza renale e alterazioni della funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale basale, 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 (fatica)
Comune: dolore

(c) 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 che in pazienti trattati con carvedilolo (14,5% e 15,4% rispettivamente, 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)

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

Carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne che si risolve con l'interruzione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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

Trattamento

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

L'atropina può essere utilizzata in caso di eccessiva bradicardia mentre, per sostenere la funzione ventricolare, si raccomanda glucagone per via endovenosa o simpaticomimetici (dobutamina, isoprenalina).Se è richiesto un effetto inotropo positivo, si devono prendere in considerazione gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE). Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione si devono somministrare norfenefrina o noradrenalina monitorando continuamente la circolazione.In caso di bradicardia resistente alla terapia farmacologica, si deve iniziare un trattamento con pacemaker.

In caso di broncospasmo, devono essere somministrati farmaci beta-simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) oppure aminofillina per via e.v., somministrata per iniezione o per infusione lenta. In caso di crisi convulsive, si raccomanda la somministrazione di diazepam o clonazepam per iniezione endovenosa lenta.

In caso di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, ossia fino a quando le condizioni del paziente si sono stabilizzate, in considerazione di un prolungamento dell'emivita di eliminazione e della ridistribuzione di carvedilolo dai compartimenti più profondi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici,
codice ATC: C07AG02

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa$_1$-adrenergici, ed è dotato di proprietà antiossidanti.

Carvedilolo riduce le resistenze vascolari periferiche mediante vasodilatazione e deprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone tramite il beta-blocco. L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione idrica è rara.
Carvedilolo non presenta attività simpaticomimetica intrinseca e, come il propranololo, è dotato di attività stabilizzante di membrana.
Carvedilolo è una miscela racemica di due stereoisomeri. Nei modelli animali, entrambi gli enantiomeri possiedono attività bloccante nei confronti dei recettori alfa adrenergici.
Le proprietà di blocco dei recettori beta-adrenergici non sono selettive per gli adrenocettori beta-1 o beta-2 e sono associate all'enantiomero levogiro di carvedilolo.
Carvedilolo è un potente antiossidante ed è dotato di attività "scavenger" nei confronti dei radicali ossigeno.
Le proprietà anti-ossidanti di carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi in vitro ed in vivo in modelli animali, ed in vitro in diversi tipi di cellule umane.
Studi clinici hanno dimostrato che le attività combinate di vasodilatazione e di beta-blocco possedute da carvedilolo producono i seguenti effetti:
In pazienti ipertesi, la riduzione della pressione arteriosa non è associata ad un concomitante aumento delle resistenze periferiche totali, come si osserva invece con i farmaci beta-bloccanti puri. La frequenza cardiaca è lievemente diminuita. Il flusso ematico renale e la funzione renale sono mantenute. Il flusso ematico periferico è mantenuto, pertanto le estremità fredde (spesso osservate con farmaci beta-bloccanti) rappresentano un evento raro.
Studi di emodinamica in acuto hanno dimostrato che carvedilolo è in grado di ridurre il pre- ed il post-carico ventricolare.
In pazienti con scompenso cardiaco, carvedilolo si è dimostrato in grado di produrre effetti favorevoli sull'emodinamica e miglioramento sia della frazione di eiezione sia delle dimensioni del ventricolo sinistro.
Il normale rapporto tra lipoproteine ad alta e a bassa densità (HDL/LDL) non viene modificato. Il
quadro degli elettroliti plasmatici non viene modificato.
In un ampio studio, multicentrico, doppio cieco, controllato verso placebo (COPERNICUS), 2289 pazienti con scompenso cardiaco severo stabile di origine ischemica o non-ischemica, in terapia standard, sono stati randomizzati a ricevere carvedilolo (1156 pazienti) o placebo (1133 pazienti). I pazienti avevano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media inferiore al 20%. Nel gruppo trattato con carvedilolo, la mortalità si è ridotta del 35% rispetto al gruppo placebo (12,8% vs 19,7%, p= 0,00013). Nel gruppo carvedilolo, la riduzione della mortalità è stata osservata in tutti i sottogruppi di pazienti studiati; inoltre le morti improvvise si sono ridotte del 41% rispetto al gruppo placebo (4,2% vs 7,8%).
Gli endpoint secondari combinati di mortalità o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari e mortalità o ospedalizzazioni per tutte le cause sono risultati tutti significativamente più bassi

nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (con riduzioni rispettivamente del 31%, 27% e 24%, p < 0,00004).
Durante lo studio l'incidenza di eventi avversi seri è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (39% vs 45,4%). All'inizio del trattamento, l'incidenza di peggioramento dello scompenso cardiaco è stata simile in entrambi i gruppi. L'incidenza di gravi peggioramenti dello scompenso cardiaco è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (14,5% vs 21.1%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La biodisponibilità assoluta di carvedilolo nell'uomo è circa del 25%. Il picco plasmatico viene raggiunto circa 1 ora dopo somministrazione orale. Esiste una relazione lineare tra dose e concentrazione nel plasma. I pasti non modificano la biodisponibilità o la massima concentrazione plasmatica, sebbene il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato. Carvedilolo è altamente lipofilico; circa il 98%-99% del farmaco è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg ed aumenta nei pazienti con cirrosi epatica. L'effetto di primo passaggio epatico ("first pass effect") dopo somministrazione orale è circa del 60-75%; la ricircolazione entero-epatica del farmaco immodificato è stata dimostrata nell'animale. L'emivita media di eliminazione di carvedilolo è compresa fra le 6 e le 10 ore. La clearance plasmatica è approssimativamente di 590 ml/min. L'eliminazione avviene principalmente per via biliare. La principale via di escrezione è attraverso le feci. Una minore quantità è eliminata dal rene sotto forma di vari metaboliti.
In tutte le specie animali studiate ed anche nell'uomo, carvedilolo è estesamente metabolizzato con produzione di vari metaboliti che vengono principalmente eliminati con la bile.
In pazienti con ridotta funzionalità epatica la biodisponibilità può risultare aumentata fino all'80% a causa di un ridotto effetto di primo passaggio.
Carvedilolo è estesamente metabolizzato dal fegato; uno dei principali meccanismi di metabolizzazione è rappresentato dalla glucuroconiugazione. La demetilazione e l'idrossilazione dell'anello fenolico producono tre metaboliti attivi dotati di attività beta-bloccante. Il metabolita 4'-idrossifenolo è risultato, nelle prove precliniche, circa tredici volte più attivo di carvedilolo in termini di attività beta-bloccante. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a carvedilolo, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse di quella di carvedilolo. Inoltre due dei metaboliti idrossi-carbazolici sono degli antiossidanti particolarmente potenti, con un'attività antiossidante dalle 30 alle 80 volte maggiore di quella di carvedilolo.

Farmacocinetica in popolazioni speciali
La farmacocinetica di carvedilolo si modifica con l'età; i livelli plasmatici di carvedilolo nel paziente anziano sono circa il 50% più elevati rispetto a quelli osservati nei pazienti giovani. In uno studio condotto in pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità di carvedilolo è risultata essere quattro volte maggiore ed il picco plasmatico è risultato cinque volte più elevato rispetto a quanto osservato nei volontari sani.
Nei pazienti ipertesi con alterazione della funzione renale da moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min) a grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (calcolate sull'AUC) del 40-55% rispetto a quelle rilevate in pazienti ipertesi con normale funzionalità renale. Tuttavia, è stata osservata un'ampia variabilità nei risultati ottenuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Negli studi di cancerogenesi effettuati nel ratto e nel topo utilizzando, rispettivamente, dosaggi fino a 75 mg/kg/die e 200 mg/kg/die (da 38 a 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo), carvedilolo non è risultato essere cancerogeno.
Carvedilolo ha dimostrato di non possedere attività mutagena nei test condotti su mammiferi e non mammiferi sia in vitro sia in vivo.
La somministrazione di carvedilolo in ratti femmine gravide a dosaggi tossici per la madre (200 mg/kg pari a più di 100 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) ha determinato alterazioni della fertilità (scarso accoppiamento, minore numero di corpi lutei e di impianti, e di embrioni). Dosaggi 60 mg/kg (30 volte la massima dose raccomandata nell'uomo) hanno provocato un ritardo nella crescita e nello sviluppo della prole. E' 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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
CARVEDILOLO DOC Generici 6,25 mg compresse: Saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato, ferro ossido giallo (E 172).
CARVEDILOLO DOC Generici 25 mg compresse: Saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Le compresse sono confezionate in blister di PVC-PVDC/Alu

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
CARVEDILOLO DOC Generici 6,25 mg compresse - 28 compresse AIC 036462012
CARVEDILOLO DOC Generici 25 mg compresse - 30 compresse AIC 036462024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Febbraio 2022