RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARVASIN 5 mg compresse sublinguali
CARVASIN 10 mg compresse
CARVASIN 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

CARVASIN 5 mg compresse sublinguali
Ogni compressa sublinguale contiene:
Principio attivo: Isosorbide dinitrato 5 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

CARVASIN 10 mg compresse
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: Isosorbide dinitrato 10 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio, saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

CARVASIN 40 mg compresse
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: Isosorbide dinitrato 40 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse sublinguali.
Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza coronarica, prevenzione e cura dell'angina pectoris. Il Carvasin sublinguale per la sua rapidità d'azione, può essere indicato nella cura dell'angina di petto; per la durata della sua azione, di circa 2 ore, è indicato nella prevenzione dell'attacco di angina quando ci si impegna in uno sforzo che può provocare l'attacco (attività muscolare, atto sessuale, pasto abbondante).
Il Carvasin per uso orale, di azione meno rapida, ma più prolungata, è indicato nella prevenzione degli attacchi di angina di petto e nella terapia dell'insufficienza coronarica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale non dovrebbe superare i 5 mg per il verificarsi occasionale di gravi effetti ipotensivi.
Carvasin sublinguale: (le compresse si sciolgono in 20 secondi) lasciar sciogliere una compressa sotto la lingua come cura e/o prevenzione dell'attacco di angina di petto. La somministrazione sublinguale può essere ripetuta ogni 2-3 ore.

Carvasin 10 mg compresse: una compressa 4 volte al dì, prima dei tre pasti e prima di coricarsi.
Carvasin 40 mg compresse: una compressa ogni 12 ore.
La scelta del Carvasin sublinguale o orale dovrebbe essere fatta sulla base della durata di azione piuttosto che sul grado di risposta, visto che questa è la maggiore differenza osservata tra queste formulazioni.
Per ottenere un completo effetto terapeutico è importante che il dosaggio della forma sublinguale e orale sia individualizzato in accordo con le esigenze del singolo paziente, con la risposta clinica e il monitoraggio emodinamico.
La terapia con Carvasin dovrebbe cominciare con il più basso dosaggio efficace e poi aggiustata secondo le necessità, in base alla efficienza del ventricolo sinistro. La dose iniziale dipende dalla valutazione delle gravità dello scompenso di cuore.

Popolazioni pediatriche
La sicurezza e l'efficacia di Carvasin nei bambini non è stata stabilita.

Pazienti anziani
Gli studi clinici sul Carvasin non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti con età uguale o maggiore di 65 anni, per poter determinare se questi rispondono in modo differente rispetto ai soggetti più giovani. Altre esperienze cliniche non hanno individuato differenze nella risposta tra pazienti giovani e anziani.
In generale, la scelta della dose per un paziente anziano deve essere cauta, cominciando normalmente dal dosaggio più basso, considerando una maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica, renale, o cardiaca, di malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo, ad altri nitrati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infarto miocardico in fase acuta
Insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
Shock cariogeno(a meno che non sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)
Grave ipotensione arteriosa (pressione sistolica <90 mmHg)
Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
Pericardite costrittiva
Grave ipovolemia
Tamponamento cardiaco
Pazienti con ipertensione polmonare primaria

Gli inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze
Carvasin deve essere usato con cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:
- glaucoma
- anemia marcata

- ipertiroidismo
- trauma cranico
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica o mitralica
- soggetti con predisposizione all'ipotensione ortostatica
- soggetti affetti da ipertensione endocranica, anche se un ulteriore aumento della pressione è stato osservato solo dopo l'assunzione di dosi intravenose di nitroglicerina
- pazienti con insufficienza renale

Per le formulazioni CARVASIN 10 mg compresse e CARVASIN 40 mg compresse l'insorgenza dell'effetto non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.
Carvasin dilatando i vasi endocranici, può provocare nel periodo iniziale della terapia cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente; talora può essere prevenuta somministrando dosi inferiori nei primi giorni di cura (per esempio, mezza compressa da 10 mg per quattro volte al giorno) o può essere trattata, associando un analgesico.
Durante il trattamento con Carvasin può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della ridistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare ad ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia (vedere paragrafo 4.8).
Come con altri vasodilatatori, il Carvasin può causare effetti paradossi in pazienti sensibili, questi effetti possono aumentare l'ischemia e anche portare all'estensione del danno miocardio e scompenso cardiaco congestizio avanzato.
Qualora insorgesse cianosi senza pneumopatia intercorrente dovrebbe essere misurato il livello di metemoglobina (le metemoglobinemie intervengono più frequentemente durante i trattamenti con dosi elevate).
I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con Carvasin devono essere informati che non devono usare medicinali contenenti inibitori della fosfodiesterasi utilizzati per nel trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil). La terapia con Carvasin non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi perché questo può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina pectoris.(vedere paragrafi 4.3 e 4.5)
Un'adeguata terapia di supporto non è stata studiata, ma è ragionevole trattare tale evento allo stesso modo di un sovradosaggio da nitrati (vedere paragrafo 4.8).

<u>Precauzioni di impiego</u>
Si può sviluppare tolleranza al medicinale (riduzione di efficacia) e tolleranza crociata con altri nitroderivati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro nitrato organico). Per ridurre o eliminare la tolleranza dovrebbe essere evitata una terapia prolungata ad alto dosaggio.
Anche con bassi dosaggi di Carvasin si possono verificare casi di gravi effetti ipotensivi, in particolare di ipotensione ortostatica. Bradicardia paradossa e aggravamento dell'angina pectoris possono accompagnare l'ipotensione indotta da nitrati. Il medicinale deve essere utilizzato con cautela in soggetti che possono avere una riduzione della volemia indotta da terapia diuretica.
Nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio, la pressione polmonare capillare non deve scendere al di sotto dei 15 mmHg o la pressione sistolica al di sotto del range fisiologico in pazienti normali o ipertesi. La pressione sistolica deve essere mantenuta, nei pazienti con ipotensione preesistente, nel range 90-100 mmHg (vedere paragrafo 4.3).
L'assunzione contemporanea di nitrati organici con calcioantagonisti può potenziare l'effetto ipotensivo. Può rendersi necessario un aggiustamento di dose di entrambi i tipi di farmaci.

La terapia con nitrati può aggravare l'angina causata dalla cardiomiopatia ipertrofica (vedere paragrafo 4.3).
In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi di angina provocati come "rebound" di effetti emodinamici subito dopo la sospensione di nitrati. Sembra prudente, quindi, sospendere gradualmente l'isosorbide dinitrato quando si deve terminare la terapia, specialmente nel caso di uso di dosi elevate.
L'assunzione contemporanea di alcool può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati e ridurre i riflessi ad esempio nella guida o nel controllo di macchinari che richiedono particolare attenzione.

In pazienti affetti da ipermotilità gastrointestinale funzionale od organica o da sindrome da malassorbimento dovrà preferirsi l'uso del Carvasin da 5 mg o da 10 mg, in quanto con le compresse da 40 mg in alcuni casi la compressa si è disgregata parzialmente ed è stata ritrovata nelle feci.

CARVASIN 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.
CARVASIN 10 mg compresse contiene inoltre saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
Isosorbide dinitrato può agire come antagonista fisiologico della norepinefrina, acetilcolina ed istamina. I nitrati possono causare ipotensione come risultato di una vasodilatazione periferica. L'alcool può aumentare questo effetto.
La contemporanea somministrazione di farmaci con proprietà ipotensive (es. beta-bloccanti, vasodilatatori, diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori), di neurolettici e antidepressivi tricici clici può potenziare l'effetto ipotensivo
La co-somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil) u-tilizzati nel trattamento della disfunzione erettile potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici. Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita; pertanto in pazienti in terapia con Carvasin l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil) è con-troindicato. (v. paragrafo 4.3)
Alcune segnalazioni suggeriscono che la concomitante somministrazione di isosorbide dinitrato possa aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento
Gravidanza
Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne durante la gravidanza. Carvasin può essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento
Ci sono dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di isosorbide dinitrato e dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata determinata. Pertanto, va esercitata particolare cautela se Carvasin viene somministrato a donne che allattano

Embriotossicità, mutagenesi e disturbi della fertilità vedere sezione 5.3.

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

Carvasin può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nella guida dei veicoli e nel controllo di macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. È possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con la prosecuzione della terapia. All'inizio della terapia o con l'aumento della dose si possono osservare comunemente (1-10% dei pazienti) ipotensione e/o sensazione di testa vuota in posizione eretta. Questi sintomi possono essere associati a senso di instabilità, sonnolenza, tachicardia riflessa e senso di debolezza e scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10000, <1/1000), molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: cefalea
Comune: capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza

Patologie cardiache
Comune: tachicardia (riflessa)
Non comune: peggioramento dell'angina pectoris

Patologie vascolari
Comune: ipotensione ortostatica
Non comune: collasso circolatorio (talvolta accompagnato da bradi- aritmia e sincope)
Non nota: ipotensione

Patologie gastrointestinali
Comune: nausea.
Non comune: vomito, diarrea
Molto raro: pirosi

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: mialgia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: reazioni cutanee allergiche (es. rash), rossore
Non nota: dermatite esfoliativa

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comune: astenia
Non nota: sviluppo di tolleranza e di tolleranza crociata ad altri nitrati

Durante il trattamento con Carvasin può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della ridistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare ad ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia .

Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, astenia, agitazione, pallore, sudorazione eccessiva e collasso. L'alcool può intensificare questo effetto.
Misure che facilitino il ritorno venoso (es. posizione di Trendeleburg, respirazioni profonde e movimenti delle estremità) di solito risolvono la sindrome.

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:
- Caduta pressoria ≤ 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione
- Pulsazioni deboli
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Cefalea
- Astenia
- Vertigine
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Sonnolenza
- Vampate

- E' stata segnalata metaemoglobinemia in pazienti in trattamento con altri nitrati organici. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato si liberano ioni nitrito che possono causare metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che un' overdose di isosorbide dinitrato possa causare questa reazione avversa.

- Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura celebrale.

Procedura ordinaria:
- Interruzione dell'assunzione del farmaco
- Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata
    - Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
    - Somministrazione di ossigeno
    - Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
    - Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Fare in modo di aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa

- Agenti vasopressori devono essere utilizzati solo in quei pazienti che non rispondono ad un'adeguata reintegrazione dei liquidi
- Trattamento della metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobinemia, il trattamento consisterà in una somministrazione intravenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/Kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/Kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda un trattamento in un centro specializzato.

  In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio iniziare immediatamente le procedure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache, codice ATC: C01DA08

Carvasin (Isosorbide dinitrato) è un vasodilatatore dimostratosi efficace nell'insufficienza coronarica e nell'angina di petto aumentando, per il migliore flusso ematico indotto nel letto coronarico, la resistenza del cuore allo sforzo e quindi riducendo la frequenza e la gravità degli attacchi anginosi.

Meccanismo d'azione

L'esatto meccanismo d'azione dei nitrati nel mitigare l'angina pectoris non è completamente chiarito. Sembra che il sollievo dei sintomi anginosi sia dovuto alla riduzione della richiesta miocardica di ossigeno per esempio tramite la riduzione del post e pre-carico cardiaco con la dilatazione dei vasi di capacitanza venosi periferici e in misura minore dei vasi arteriosi di resistenza. I nitrati possono determinare una ridistribuzione del flusso ematico coronario alle aree ischemiche dilatando selettivamente i grandi vasi coronarici o i vasi collaterali che si possono sviluppare secondariamente all'ischemia miocardica.

Effetti farmacodinamici

Dopo dosi terapeutiche del farmaco, la pressione arteriosa sistemica di solito viene ridotta, la frequenza cardiaca resta immodificata o subisce un lieve incremento compensatorio. In assenza di scompenso cardiaco, la gittata cardiaca aumenta temporaneamente per poi decrescere. La resistenza vascolare polmonare e la pressione polmonare vengono ridotte.
L'effetto antianginoso di Carvasin sublinguale di solito si manifesta in 2-5 minuti dopo la somministrazione e dura per 1-2 ore. L'effetto emodinamico delle compresse orali viene osservato in 20-60 minuti e dura per 4-6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide dinitrato ha una solubilità paragonabile a quella della nitroglicerina e di gran lunga superiore a quella del pentaeritritoltetranitrato.

Assorbimento

Somministrato per via sublinguale, CARVASIN viene rapidamente assorbito e manifesta la sua azione entro 5 minuti. L'attività vasodilatatrice persiste per circa 2 ore.
L'isosorbide di nitrato è ben assorbito anche per via orale. I suoi effetti in questo caso sono più lenti a manifestarsi (30 minuti).
Studi in vivo ed in vitro stabiliscono che il tasso di inattivazione epatica dell'isosorbide dinitrato è molto più lento di quello della nitroglicerina.

Biotrasformazione

L'isosorbide dinitrato è metabolizzato nel fegato, con la formazione di due metaboliti, il 2-mononitrato ed il 5-mononitrato, entrambi, e particolarmente il primo, farmacologicamente attivi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL_{50} nel ratto (via orale) è di circa 1100 mg/Kg. Esperimenti sugli animali indicherebbero che 500 volte la dose terapeutica usuale dovrebbe essere richiesta per produrre effetti tossici sull'uomo. Studi di tossicità cronica in ratti e cani (via orale) non hanno evidenziato fenomeni tossici alle dosi impiegate. Nell'uomo, alcuni studi hanno dimostrato che il farmaco somministrato ad alte dosi (120/360 mg/die) per periodi di 3-10 mesi non produce metaemoglobinemia nè altre alterazioni ematologiche o biochimiche.

Carcinogenesi, Mutagenesi, Disturbi di fertilità

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenico di questo farmaco. Uno studio bi-generazionale sulla riproduzione condotto sui ratti trattati con isosorbide dinitrato alla dose di 25 o 100 mg/kg/die non ha rivelato effetti sulla fertilità o sulla gestazione o alcuna patologia dell'accrescimento né sulla generazione parentale né sulla prole dei ratti trattati con isosorbide dinitrato in confronto con i ratti nutriti con una dieta basale controllata.

L'isosorbide dinitrato ha determinato un incremento della embriotossicità nei conigli a dosi orali di 35 e 150 volta la dose giornaliera massima raccomandata sull'uomo. Non esistono studi controllati adeguati su donne in gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CARVASIN 5 mg compresse sublinguali: lattosio, amido, eritrosina (E127), cellulosa polvere, magnesio stearato.

CARVASIN 10 mg compresse: lattosio, mannitolo, amido, saccarosio, magnesio stearato.

CARVASIN 40 mg compresse: lattosio, alluminio tristearato, magnesio stearato, talco, metilcellulosa, sodio silicoalluminato, potassio polacrilin.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

CARVASIN 5 mg compresse sublinguali: 5 anni
CARVASIN 10 mg compresse: 3 anni
CARVASIN 40 mg compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CARVASIN 5 mg compresse sublinguali: 50 compresse
CARVASIN 10 mg compresse: 50 compresse
CARVASIN 40 mg compresse: 50 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
TEOFARMA S.r.l. - Via F.lli Cervi, 8 – Valle Salimbene (PV)

8. **NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Carvasin 5 mg compresse sublinguali: AIC n. 018269050.
Carvasin 10 mg compresse: AIC n. 018269011.
Carvasin 40 mg compresse: AIC n. 018269035.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione:
Carvasin 5 mg compresse sublinguali: 1975
Carvasin 10 mg compresse: 1960
Carvasin 40 mg compresse: 1975

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Dicembre 2016