

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carvedilolo Ranbaxy 6,25 mg compresse

Carvedilolo Ranbaxy 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Carvedilolo Ranbaxy 6,25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 6,25 mg

Carvedilolo Ranbaxy 25 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: carvedilolo 25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili da 6,25 mg e 25 mg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy 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

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. I pazienti devono essere sempre stabili dal punto di vista clinico e per i pazienti in trattamento con digitale, diuretici e ACE-inibitori, il dosaggio di tali farmaci dovrebbe essere stabilizzato prima di iniziare il trattamento con Carvedilolo Ranbaxy.

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 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 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 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 Ranbaxy o sospenderne temporaneamente l'assunzione.

Nell'eventualità in cui il trattamento con Carvedilolo Ranbaxy venga interrotto per più di due settimane, la terapia dovrà essere nuovamente iniziata con l'assunzione di 3,125 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 Ranbaxy. In tali circostanze, la dose di Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

Carvedilolo Ranbaxy non deve essere usato in pazienti con:

Scompenso cardiaco in Classe IV NYHA (classificazione della "New York Heart Association") che richieda terapia con inotropi per via endovenosa.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) con componente broncospastica.
Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Come per gli altri beta-bloccanti, Carvedilolo Ranbaxy non deve essere usato in pazienti con:
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.
Insufficienza cardiaca instabile/scompensata.
Disfunzione epatica clinicamente manifesta.
Blocco atrio-ventricolare di 2° e di 3° grado (a meno che sia stato posto un pacemaker permanente).
Bradycardia grave (< 50 bpm).
Malattie del nodo seno-atriale (sick sinus syndrome, compreso blocco seno-atriale).
Ipotensione grave (pressione sistolica < 85 mm Hg).
Shock cardiogeno.
Precedenti di broncospasmo o asma.
Feocromocitoma non controllato con alfa-bloccanti.
Acidosi metabolica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.
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).

Carvedilolo Ranbaxy deve essere utilizzato con cautela in pazienti con ipertensione labile o secondaria fintanto che non siano disponibili ulteriori esperienze cliniche.

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 funzione renale deve essere tenuta sotto controllo durante le fasi di aumento del dosaggio di Carvedilolo Ranbaxy ed il trattamento deve essere sospeso, oppure il dosaggio ridotto, qualora si osservi un peggioramento della funzione 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 Ranbaxy 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 distress respiratorio come risultato di un possibile aumento delle resistenze delle vie aeree. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante le fasi iniziali e di aggiustamento del dosaggio di carvedilolo, e la dose deve essere ridotta se venissero osservati sintomi di broncospasmo durante il trattamento.

Diabete

Si deve usare cautela nel somministrare carvedilolo ai pazienti con diabete mellito, 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. 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 Ranbaxy sia quando ne viene aumentato il dosaggio; la terapia ipoglicemizzante deve essere aggiustata di conseguenza.

Vasculopatia periferica

Carvedilolo Ranbaxy deve essere impiegato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica poiché i beta-bloccanti possono precipitare o aggravare i sintomi di un'insufficienza arteriosa.

Fenomeno di Raynaud

Carvedilolo Ranbaxy deve essere usato con cautela in pazienti che soffrono di disturbi circolatori periferici (ad esempio Fenomeno di Raynaud) poiché può verificarsi un aggravamento dei sintomi.

Tireotossicosi

Carvedilolo Ranbaxy può mascherare i sintomi delle tireotossicosi.

Anestesia e chirurgia maggiore

Deve essere esercitata cautela in pazienti che devono sottoporsi a chirurgia generale, a causa della sinergia tra gli 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 Ranbaxy 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 beta-bloccanti possono aumentare sia la sensibilità agli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

I pazienti con una storia di psoriasi associata a terapia con beta-bloccanti 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 a calcio-antagonisti del tipo verapamil o diltiazem (vedere paragrafo 4.5).

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 beta-bloccante non selettiva possono provocare l'insorgenza di dolore toracico nei pazienti con angina 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 2 settimane).

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.

Interazioni con altri medicinali

Sono state individuate importanti interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con altri medicinali (ad esempio digossina, ciclosporina, rifampicina, farmaci antiaritmici) (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

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.

Saccarosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Il carvedilolo è un substrato ed un inibitore della glicoproteina-P. Pertanto la biodisponibilità di farmaci trasportati dalla glicoproteina-P può essere aumentata dalla somministrazione concomitante di carvedilolo. Inoltre, la biodisponibilità di carvedilolo può essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P.

Sia gli inibitori che gli induttori del CYP2D6 e del CYP2C9 possono modificare in modo stereoselettivo il metabolismo sistemico e/o presistemico di carvedilolo, portando ad un aumento o ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di R- e S-carvedilolo (vedere paragrafo 5.2). Alcuni esempi osservati in pazienti o in volontari sani sono riportati di seguito ma l'elenco non è esaustivo.

Digossina

In alcuni studi su soggetti sani e pazienti con insufficienza cardiaca è stata dimostrata un'esposizione aumentata alla digossina fino al 26%.

Nei pazienti di sesso maschile è stato osservato un effetto significativamente più ampio rispetto alle pazienti di sesso femminile.

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 di impiego).

Rifampicina

In uno studio effettuato su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina ha ridotto i livelli plasmatici di Carvedilolo di circa il 70% 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 P-glicoproteina 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

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 induttori delle ossidasi a funzione mista ad esempio la rifampicina, poiché i livelli sierici di carvedilolo possono venire ridotti, o in trattamento con inibitori delle ossidasi a funzione mista ad esempio 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.

Ciclosporina

Due studi condotti su pazienti con trapianto di rene e di cuore trattati con ciclosporina orale, hanno mostrato un aumento della ciclosporina nelle concentrazioni plasmatiche a seguito dell'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 P-glicoproteina 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.

Amiodarone

In pazienti con insufficienza cardiaca, amiodarone ha diminuito la clearance di S-carvedilolo probabilmente per l'inibizione del CYP2C9. Uno studio in vitro con microsomi epatici 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 di 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 della attività beta-bloccante.

Fluoxetina e paroxetina

In uno studio randomizzato trasversale effettuato su 10 pazienti con insufficienza cardiaca, la somministrazione concomitante di fluoxetina, un forte inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo di carvedilolo con un aumento del 77% nell'AUC media dell'enantiomero R(+). Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento relativamente a eventi avversi, pressione sanguigna e 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.

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 (ad esempio reserpina e gli inibitori delle monoamino-ossidasi), devono essere attentamente monitorati per determinare i segni di ipotensione e/o di bradicardia grave.

Digossina

La combinazione di beta-bloccanti e digossina può determinare un prolungamento additivo del tempo di conduzione atrioventricolare (AV).

Calcio antagonisti,, amiodarone o altri antiaritmici

In combinazione con carvedilolo possono aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con compromissioni emodinamiche) 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. Tali farmaci non devono essere somministrati in associazione per via endovenosa.

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.

Antipertensivi

Come osservato per altri agenti con attività beta-bloccante, carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali somministrati in associazione aventi attività antiipertensiva (ad esempio antagonisti del recettore alfa 1) o quella di farmaci per i quali l'ipotensione fa parte del profilo dei propri effetti avversi.

Agenti anestetici

Si deve prestare particolare attenzione durante l'anestesia a causa della sinergia tra gli effetti inotropo negativo ed ipotensivo di carvedilolo e degli anestetici (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

FANS

L'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di betabloccanti può provocare un aumento dei livelli della pressione sanguigna ed una riduzione del controllo della pressione sanguigna stessa.

Broncodilatatori beta-agonisti

I farmaci betabloccanti non cardio-selettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori dei beta-agonisti. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti in queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Non è stata studiata la somministrazione di Carvedilolo Ranbaxy in associazione a farmaci inotropi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Per Carvedilolo Ranbaxy, si è osservata embriotossicità solo dopo alte dosi nei conigli. Il rilievo clinico di tali riscontri è incerto. Inoltre studi sugli animali hanno mostrato che Carvedilolo Ranbaxy attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte, quindi le possibili conseguenze del blocco dei recettori alfa e beta nel feto umano e nel neonato devono essere sempre tenute presenti.

I betabloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare effetti avversi (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).

Studi sugli animali hanno mostrato che carvedilolo o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se carvedilolo sia escreto nel latte materno umano. Tuttavia, i maggiori betabloccanti, in particolare composti lipofili, passano nel latte materno umano, anche se in misura variabile. L'allattamento al seno è pertanto controindicato in seguito alla somministrazione di Carvedilolo. Con altri agenti alfa e betabloccanti gli effetti hanno incluso stress perinatale e neonatale (bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, ipoglicemia e ipotermia). 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 (ad esempio 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 $\geq 1/10$

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

Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$

Molto raro $< 1/10.000$

Infezioni e infestazioni

Comune: bronchiti, polmoniti, 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, compromissione 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

Comune: pre-sincope, sincope

Non comune: parestesia.

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della vista, ridotta lacrimazione (occhi secchi), irritazione oculare.

Patologie cardiache

Molto comune: insufficienza cardiaca

Comune: bradicardia, 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), ipertensione.

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: costipazione

Raro: bocca secca.

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 (ad esempio esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito, lesioni cutanee psoriasiche lichen planus simili), alopecia

Molto raro: gravi reazioni cutanee (ad esempio 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

Raro: 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, edema.

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 avverso 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 diffusa e/o insufficienza renale di base (vedere paragrafo 4.4).

D. Esperienza dopo l'immissione in commercio

Poiché tali eventi sono stati riportati da una popolazione di cui non è nota la dimensione, pertanto non è sempre possibile stimare la frequenza.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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.

Patologie renali e urinarie

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 convulsioni 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, beta-simpaticomimetici).

L'atropina può essere utilizzata in caso di eccessiva bradicardia mentre, per sostenere la funzione ventricolare, si raccomanda glucagone per via endovenosa o simpatico mimetici (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 pace-maker.

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 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 di 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 α e β adrenergici

Codice ATC: C07AG02

Carvedilolo Ranbaxy è un beta-bloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa₁-adrenergici, ed è dotato di proprietà antiossidanti. Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy non presenta attività simpaticomimetica intrinseca e, come il propranololo, è dotato di attività stabilizzante di membrana.

Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy.

Carvedilolo Ranbaxy è un potente antiossidante ed è dotato di attività "scavenger" nei confronti dei radicali ossigeno.

Le proprietà anti-ossidanti di Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy 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 Ranbaxy è in grado di ridurre il pre- ed il post-carico ventricolare.

In pazienti con scompenso cardiaco, Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy, 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 ospedalizzazione per cause cardiovascolari e mortalità o ospedalizzazioni per tutte le cause sono risultati tutti significativamente più bassi nel 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 più bassa nel gruppo carvedilolo (14,5% vs 21.1%).

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 Ranbaxy 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.

Distribuzione

Carvedilolo Ranbaxy è altamente lipofilo; 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.

Metabolismo

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.

In tutte le specie animali studiate ed anche nell'uomo, Carvedilolo Ranbaxy 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.

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 Ranbaxy in termini di attività beta-bloccante. I tre metaboliti attivi mostrano, se confrontati a Carvedilolo Ranbaxy, una debole azione vasodilatatrice. Nell'uomo le

loro concentrazioni sono circa dieci volte più basse di quella di Carvedilolo Ranbaxy. 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 Ranbaxy.

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.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di Carvedilolo Ranbaxy è compresa fra le 6 e le 10 ore. La clearance plasmatica è approssimativamente di 590 ml/min. 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.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione geriatrica

La farmacocinetica di Carvedilolo Ranbaxy si modifica con l'età; i livelli plasmatici di Carvedilolo Ranbaxy nel paziente anziano sono circa il 50% più elevati rispetto a quelli osservati nei pazienti giovani.

Pazienti epatopatici

In uno studio condotto in pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità di Carvedilolo Ranbaxy 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.

Pazienti nefropatici

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.

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 adattata al peso è significativamente maggiore in pediatria rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.2).

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 Ranbaxy non è risultato essere cancerogeno. Carvedilolo Ranbaxy 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 Ranbaxy 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. 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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carvedilolo Ranbaxy compresse da 6,25 mg: saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato, ferro ossido giallo (E 172).

Carvedilolo Ranbaxy compresse da 25 mg: saccarosio, lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

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

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Carvedilolo Ranbaxy 6,25 mg compresse – 28 compresse divisibili - AIC 036338010

Carvedilolo Ranbaxy 25 mg compresse – 30 compresse divisibili - AIC 036338022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco