

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Carvedilen 6,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Carvedilen 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Carvedilen 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 6,25 mg, 12,5 mg ή 25 mg καρβεδιλόλης.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

6,25mg: Λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές και έχουν τυπωμένο το “6.25” στη μία πλευρά

12,5mg: Λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές και έχουν τυπωμένο το “12.5” στη μία πλευρά.

25mg: Λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές και έχουν τυπωμένο το “25” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση

Χρόνια σταθερή στηθάγχη

Συμπληρωματική θεραπεία σε μέτρια έως σοβαρή σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Carvedilen διατίθεται σε 3 περιεκτικότητες: 6,25 mg, 12,5 mg και 25 mg.

Ιδιοπαθής υπέρταση:

Η καρβεδιλόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά, ιδιαίτερα διουρητικά θειαζίδης. Συνιστάται χορήγηση της δόσης εφάπαξ ημερησίως, όμως η συνιστώμενη μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 25 mg και η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.

Ενήλικες:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 12,5 mg εφάπαξ ημερησίως τις πρώτες δύο ημέρες.

Κατόπιν η *θεραπεία* συνεχίζεται με δόση 25 mg/ημερησίως. Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σταδιακά, ανά διαστήματα των δύο εβδομάδων ή και μεγαλύτερα.

Ηλικιωμένοι:

Στην υπέρταση, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 12,5 mg εφάπαξ ημερησίως, η οποία ενδέχεται να επαρκεί και για τη συνέχιση της θεραπείας. Αν όμως η απόκριση δεν είναι ικανοποιητική μ' αυτή τη δοσολογία, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σταδιακά ανά διαστήματα των δύο εβδομάδων ή και μεγαλύτερα.

Χρόνια σταθερή στηθάγχη:**Ενήλικες:**

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 12,5 mg δις ημερησίως για δύο ημέρες. Κατόπιν η θεραπεία συνεχίζεται με δόση 25 mg δις ημερησίως. Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σταδιακά, ανά διαστήματα των δύο εβδομάδων ή και μεγαλύτερα. Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg, σε διαιρεμένες δόσεις (δισ ημερησίως).

Ηλικιωμένοι:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 12,5 mg δις ημερησίως για δύο ημέρες. Κατόπιν η θεραπεία συνεχίζεται με δόση 25 mg δις ημερησίως, η οποία είναι και η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η καρβεδιλόλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με τη συμβατική βασική θεραπεία με διουρητικά, με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αναστολείς του ΜΕΑ), με δακτυλίτιδα και/ή με αγγειοδιασταλτικά. Ο ασθενής πρέπει να είναι κλινικά σταθεροποιημένος (να μην υπάρχει μεταβολή βαθμού κατά ΝΥΗΑ, να μην έχει εισαχθεί στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας), και η βασική θεραπεία πρέπει να έχει σταθεροποιηθεί επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον πριν την έναρξη της θεραπείας με καρβεδιλόλη. Επιπλέον ο ασθενής πρέπει να έχει μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, η καρδιακή συχνότητα πρέπει να είναι > 50 σφίξεις το λεπτό και η αρτηριακή πίεση > 85 mm Hg (βλέπε 4.3 «Αντενδείξεις»).

Η αρχική δόση είναι 3,125 mg δις ημερησίως επί δύο εβδομάδες. Αν η αρχική δόση γίνει καλά ανεκτή, μπορεί να αυξηθεί ανά διαστήματα των δύο εβδομάδων ή και μεγαλύτερα, πρώτα στα 6,25 mg δις ημερησίως, στη συνέχεια στα 12,5 mg δις ημερησίως και ακολούθως στα 25 mg δις ημερησίως. Συνιστάται η δόση να αυξηθεί έως το μέγιστο ανεκτό από τον ασθενή επίπεδο.

Η συνιστώμενη μέγιστη δόση είναι 25 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 85 kg, και 50 mg δις ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 85 kg, εφόσον η καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι σοβαρή. Η αύξηση της δόσης στα 50 mg δις ημερησίως πρέπει να γίνεται με προσοχή κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση του ασθενούς.

Μπορεί να εμφανιστεί παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας στην αρχή της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και/ή υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών.

Αυτό συνήθως δεν απαιτεί διακοπή της θεραπείας, αλλά η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί. Μετά την έναρξη της θεραπείας με καρβεδιλόλη ή μετά από αύξηση της δόσης ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται από καρδιολόγο. Πριν από κάθε αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται εξέταση για τυχόν συμπτώματα επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας ή για συμπτώματα υπερβολικής αγγειοδιαστολής (π.χ. εξέταση νεφρικής λειτουργίας, μέτρηση σωματικού βάρους, αρτηριακής πίεσης, καρδιακής συχνότητας και καρδιακού ρυθμού). Η επιδείνωση

της καρδιακής ανεπάρκειας ή η κατακράτηση υγρών αντιμετωπίζεται με αύξηση της δόσης του διουρητικού, ενώ η δόση της καρβεδιλόλης δεν πρέπει να αυξηθεί μέχρι να σταθεροποιηθεί ο ασθενής. Αν εμφανιστεί βραδυκαρδία ή σε περίπτωση επιμήκυνσης του χρόνου κολποκοιλιακής αγωγής, πρέπει πρώτα να παρακολουθηθούν τα επίπεδα της διγοξίνης. Περιστασιακά ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβεδιλόλης ή πλήρης διακοπή της θεραπείας. Ακόμα και σ' αυτές τις περιπτώσεις, η ρύθμιση της δόσης της καρβεδιλόλης συχνά είναι δυνατόν να συνεχιστεί με επιτυχία.

Αν η θεραπεία με καρβεδιλόλη διακοπεί για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων, πρέπει να ξαναρχίσει με δόση 3,125 mg δις ημερησίως, η οποία θα αυξηθεί σταδιακά σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.

Νεφρική ανεπάρκεια.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή, βάσει όμως των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αναγκαία η ρύθμιση της δόσης της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης.

Παιδιά και έφηβοι (< 18 ετών).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της καρβεδιλόλης.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στη δράση της καρβεδιλόλης και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικότερα.

Όπως συμβαίνει και με άλλους β-αποκλειστές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η διακοπή χορήγησης της καρβεδιλόλης πρέπει να γίνεται σταδιακά (βλέπε 4.4. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία δεν χρειάζεται να λαμβάνονται με το γεύμα. Όμως, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται λήψη του φαρμάκου με την τροφή, ώστε η απορρόφηση του να είναι πιο αργή και να μειωθεί ο κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

4.3 Αντενδείξεις

Καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού IV κατά NYHA που απαιτεί ενδοφλέβια θεραπεία με ινότροπα.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με βρογχική απόφραξη (βλέπε 4.4. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Κλινικά σημαντική ηπατική δυσλειτουργία

Βρογχικό άσθμα

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού

Σοβαρή βραδυκαρδία (< 50 σφίξεις το λεπτό)

Καρδιογενής καταπληξία

Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (περιλαμβανομένων φλεβοκομβοκολπικών

αποκλεισμών)

Σοβαρή υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 85 mm Hg)

Υπερευαισθησία στην καρβεδιλόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα

Μεταβολική οξέωση

Στηθάγγη Prinzmetal

Φαιοχρωμοκύττωμα μη υποβληθέν σε θεραπεία

Σοβαρές διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας

Ταυτόχρονη ενδοφλέβια θεραπεία με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»)

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι προειδοποιήσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η καρβεδιλόλη θα πρέπει να χορηγείται κυρίως μαζί με διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, δακτυλίτιδα και/ή αγγειοδιασταλτικά. Η έναρξη της θεραπείας προϋποθέτει ότι ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί με τη συμβατική βασική θεραπεία, επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον. Μη σταθεροποιημένοι ασθενείς πρέπει να σταθεροποιηθούν. Ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, με απώλεια άλατος και όγκου αίματος, ηλικιωμένοι ή με χαμηλή βασική αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται επί 2 ώρες περίπου μετά την πρώτη δόση ή μετά την αύξηση της δόσης, καθώς μπορεί να παρουσιάσουν υπόταση. Υπόταση οφειλόμενη σε υπερβολική αγγειοδιαστολή αντιμετωπίζεται αρχικά με μείωση της δόσης του διουρητικού. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν ακόμα, μπορεί να μειωθεί η δόση του όποιου αναστολέα ΜΕΑ. Η δόση της καρβεδιλόλης μπορεί να μειωθεί περαιτέρω ή η χορήγηση της να διακοπεί προσωρινά. Η δόση της καρβεδιλόλης δεν θα πρέπει να αυξηθεί εκ νέου πριν ελεγχθούν τα συμπτώματα που οφείλονται σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας ή σε αγγειοδιαστολή.

Κατά τη θεραπεία με καρβεδιλόλη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική πίεση < 100 mm Hg), με ισχαιμική καρδιοπάθεια και γενικευμένη αρτηριοσκληρόνωση και/ή με υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε ανταστρέψιμη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της ρύθμισης της δόσης της καρβεδιλόλης. Αν παρατηρηθεί σοβαρή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η δόση της καρβεδιλόλης πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η θεραπεία με αυτήν.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση καρβεδιλόλης και δακτυλίτιδας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τόσο η δακτυλίτιδα όσο και η καρβεδιλόλη επιμηκύνουν το χρόνο κολποκοιλιακής αγωγής (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Άλλες προειδοποιήσεις που αφορούν την καρβεδιλόλη και τους β-αποκλειστές γενικά.

Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που δεν χρησιμοποιούν φάρμακα από το στόμα ή εισπνεόμενα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν καρβεδιλόλη εκτός και αν τα οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους που ενέχει η χρήση της. Αν χορηγηθεί καρβεδιλόλη σ' αυτούς τους ασθενείς, αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά την ρύθμιση της δόσης. Η δόση της καρβεδιλόλης πρέπει να μειωθεί αν ο ασθενής εμφανίσει σημεία βρογχικής απόφραξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η καρβεδιλόλη μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία οξείας υπογλυκαιμίας. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια ενδέχεται μερικές φορές να εμφανιστούν διαταραχές του ελέγχου της γλυκόζης αίματος σχετιζόμενες με τη χρήση της καρβεδιλόλης. Κατά συνέπεια απαιτείται στενή παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών που λαμβάνουν καρβεδιλόλη, με τακτικές μετρήσεις της γλυκόζης αίματος και κατάλληλη ρύθμιση της αντιδιαβητικής αγωγής (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Η καρβεδιλόλη ενδέχεται να συγκαλύπτει τα συμπτώματα και τα σημεία της θυρεοτοξίκωσης.

Η καρβεδιλόλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Αν υπάρξει μείωση της καρδιακής συχνότητας σε λιγότερες από 55 σφίξεις το λεπτό, και παρουσιαστούν συμπτώματα που συνδέονται με βραδυκαρδία, η δόση της καρβεδιλόλης πρέπει να μειωθεί.

Όταν η καρβεδιλόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, ή με άλλα αντιαρρυθμικά, ιδιαίτερα με αμιοδαρόνη, η αρτηριακή πίεση και το ΗΚΓ του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται. Ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Η σιμετιδίνη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα μόνο με μεγάλη προσοχή, καθώς ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση της καρβεδιλόλης (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Οι ασθενείς που φορούν φακούς επαφής πρέπει να προειδοποιούνται ότι υπάρχει πιθανότητα μειωμένης δακρύρροιας.

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβεδιλόλης σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία απευαισθητοποίησης, καθώς οι βήτα-αποκλειστές ενδέχεται να αυξήσουν τόσο την ευαισθησία προς τα αλλεργιογόνα όσο και τη σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Χρειάζεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται βήτα-αποκλειστές σε ασθενείς με ψωρίαση, καθώς οι δερματικές αντιδράσεις ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Επειδή η καρβεδιλόλη είναι αγγειοδιασταλτικός βήτα-αποκλειστής, η επιδείνωση περιφερικής αγγειακής νόσου είναι λιγότερο πιθανή από ό,τι όταν χρησιμοποιούνται συμβατικοί βήτα-αποκλειστές. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών όμως, η κλινική εμπειρία είναι μικρή. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με σύνδρομο Raynaud, ενδέχεται όμως να εμφανιστεί και έξαρση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν μειωμένο μεταβολισμό της δεβρισοκίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Καθώς η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, η καρβεδιλόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ασταθή ή δευτεροπαθή υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, οξύ φλεγμονώδες καρδιακό νόσημα, αιμοδυναμικά σημαντική απόφραξη των καρδιακών βαλβίδων ή του χώρου εξωθήσεως, περιφερική αρτηριακή νόσο τελικού σταδίου, ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ανταγωνιστές Α¹-υποδοχέων ή με αγωνιστές α₂-υποδοχέων.

Λόγω της αρνητικής δρομοτρόπου δράσης της, η καρβεδιλόλη πρέπει να χορηγείται με

προσοχή σε ασθενείς με καρδιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.

Οι βήτα-αποκλειστές μειώνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών κατά την αναισθησία, ενδέχεται όμως να αυξάνουν τον κίνδυνο υπότασης. Πρέπει λοιπόν να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χρήση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι οι βήτα-αποκλειστές είναι ωφέλιμοι στην πρόληψη της περιεγχειρητικής καρδιακής νοσηρότητας και στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Όπως συμβαίνει και με άλλους βήτα-αποκλειστές η θεραπεία με καρβεδιλόλη δεν πρέπει να διακοπεί αιφνίδια. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η θεραπεία με καρβεδιλόλη πρέπει να διακόπτεται σταδιακά εντός δύο εβδομάδων, π.χ. με μείωση της ημερήσιας δόσης στο μισό κάθε τρεις ημέρες. Αν χρειαστεί, πρέπει να ξεκινήσει ταυτόχρονα θεραπεία υποκατάστασης ώστε να προληφθεί η έξαρση της στηθάγχης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα, δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιαρρυθμικά. Παρατηρήθηκαν μεμονωμένα περιστατικά διαταραχών καρδιακής αγωγής, σπανίως με αιμοδυναμική επιβάρυνση, σε ασθενείς που έλαβαν καρβεδιλόλη ταυτόχρονα με διλτιαζέμη (από το στόμα), βεραπαμίλη και/ή αμιοδαρόνη. Όπως συμβαίνει και με άλλους βήτα-αποκλειστές, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης όταν η καρβεδιλόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και διλτιαζέμης, καθώς ο κίνδυνος διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγής καθώς και ο κίνδυνος της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνονται (λόγω συνέργειας). Απαιτείται στενή παρακολούθηση και όταν η καρβεδιλόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αντιαρρυθμικά ομάδας I ή με αμιοδαρόνη (από το στόμα). Έχουν αναφερθεί βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή μαρμαρυγή λίγο μετά την έναρξη θεραπείας με βήτα-αποκλειστές, σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη. Σε περίπτωση ταυτόχρονης ενδοφλέβιας αγωγής με αντιαρρυθμικά ομάδας Ia ή Ic, υπάρχει κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ρεσερπίνη, γουαναιθιδίνη, μεθυλντόπα, γουανφακίνη και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (με εξαίρεση τους αναστολείς MAO-B) μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Συνιστάται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων.

Διυδροπυριδίνες. Η ταυτόχρονη χορήγηση διυδροπυριδινών και καρβεδιλόλης απαιτεί στενή παρακολούθηση, καθώς έχουν αναφερθεί περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας και σοβαρής υπότασης.

Νιτρικά. Αύξηση υποτασικής δράσης.

Καρδιακές γλυκοσίδες. Σε υπερτασικούς ασθενείς που βρίσκονται σε σταθεροποιημένη κατάσταση έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων διγοξίνης κατά περίπου 16% και διγοξίνης κατά περίπου 13%, σχετιζόμενη με την ταυτόχρονη χρήση καρβεδιλόλης και διγοξίνης. Κατά την έναρξη, τη διακοπή ή τη ρύθμιση της δόσης της θεραπείας με καρβεδιλόλη, συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα.

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Η ταυτόχρονη χορήγηση καρβεδιλόλης ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση άλλων αντιυπερτασικών (π.χ. ανταγωνιστών αϊ-υποδοχέων), καθώς και

φαρμάκων με αντιυπερτασικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι τα βαρβιτουρικά, οι φαινοθειαζίνες, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και το οινόπνευμα.

Κυκλοσπορίνη. Τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο πλάσμα αυξάνουν όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με καρβεδιλόλη. Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης.

Αντιδιαβητικά περιλαμβανομένης της ινσουλίνης. Η επίδραση της ινσουλίνης καθώς και των αντιδιαβητικών φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα στη μείωση του σακχάρου του αίματος μπορεί να ενισχυθεί. Τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας είναι δυνατόν να συγκαλύπτονται. Σε διαβητικούς ασθενείς είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος.

Κλονιδίνη. Όταν πρόκειται να τερματιστεί η ταυτόχρονη θεραπεία με καρβεδιλόλη και κλονιδίνη, πρέπει πρώτα να διακοπεί η καρβεδιλόλη, αρκετές ημέρες πριν τη σταδιακή μείωση της δόσης της κλονιδίνης.

Εισπνεόμενα αναισθητικά. Χρειάζεται προσοχή για να αντιμετωπιστούν τυχόν αρνητικές ινότροποι και υποτασικές αλληλεπιδράσεις της καρβεδιλόλης με τα αναισθητικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οιστρογόνα και κορτικοστεροειδή. Η αντιυπερτασική δράση της καρβεδιλόλης μειώνεται λόγω κατακράτησης ύδατος και νατρίου.

Φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν τα ένζυμα του P450. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν (π.χ. ριφαμπικίνη και βαρβιτουρικά) ή αναστέλλουν (π.χ. σιμετιδίνη, κετοконаζόλη, φλουοξετίνη, αλοπεριδόλη, βεραπαμίλη, ερυθρομυκίνη) τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450 πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με καρβεδιλόλη, καθώς οι μεν επαγωγείς των ενζύμων μπορεί να μειώσουν ενώ οι αναστολείς των ενζύμων μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καρβεδιλόλης στον ορό.

Συμπαθομιμητικά με άλφα-μιμητική και βήτα-μιμητική δράση. Κίνδυνος υπέρτασης και εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας.

Εργοταμίνη. Αύξηση αγγειοσύσπασης.

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού. Αύξηση νευρομυϊκού αποκλεισμού

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η χρήση της καρβεδιλόλης δεν συνιστάται κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Σε μελέτες κατά την αναπαραγωγή σε ζώα η καρβεδιλόλη δεν φάνηκε να προκαλεί τερατογένεση, αλλά δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία όσον αφορά στην ασφάλεια του φαρμάκου σε εγκύους (βλέπε 5.3 «Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας»).

Οι βήτα-αποκλειστές μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου καθώς και ανώριμους και πρόωρους τοκετούς. Επιπλέον, μπορεί να παρουσιαστούν στο έμβρυο και στο νεογνό ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, αναπνευστική έκπτωση και υποθερμία). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών και πνευμονικών επιπλοκών στο νεογνό, στην αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο. Η καρβεδιλόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε

εγκύους μόνον αν το προσδοκώμενο όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τους κινδύνους που διατρέχει το έμβρυο/νεογνό. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί 2-3 ημέρες πριν τον αναμενόμενο τοκετό. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, τότε το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται τις πρώτες 2-3 ημέρες της ζωής του.

Η καρβεδιλόλη είναι λιπόφιλη ουσία, και σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα κατά την περίοδο της γαλουχίας, η καρβεδιλόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα. Κατά συνέπεια οι μητέρες που λαμβάνουν καρβεδιλόλη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ετοιμότητα ορισμένων ατόμων ενδέχεται να μειωθεί ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου. Με την προϋπόθεση ότι υπάρχει καλός θεραπευτικός έλεγχος, η καρβεδιλόλη δεν φαίνεται να μειώνει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, αλλά δεν παρατηρήθηκαν τόσο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (*placebo*), αναφέρονται στον κατωτέρω πίνακα.

	ΠΟΛΥ ΣΥΧΝΕΣ (>1/10)	ΣΥΝΗΘΕΙΣ (>1/100, <1/10)	ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ (>1/1000, <1/100)	ΣΠΑΝΙΕΣ (>1/10000, <1000)
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ήπια θρομβοπενία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία* Περιφερικό οίδημα Υπερογκαμία Κατακράτηση υγρών			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη		Συγκοπή
Διαταραχές των οφθαλμών	Οπτικές διαταραχές			
Καρδιακές διαταραχές	Οιδηματώδη κάτω άκρα Βραδυκαρδία			Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός

				Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος				Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Διάρροια Έμετος		Δυσκοιλιότητα	
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών	Οίδημα γεννητικών οργάνων			
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης	Οίδημα			

*Υπεργλυκαιμία (σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη) (βλέπε 4.4. (Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με γενικευμένη αρτηριοσκλήρυνση και/ή μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι δοσοεξαρτώμενη, με εξαίρεση τη ζάλη, την οπτική διαταραχή, τη βραδυκαρδία και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια αύξησης της δόσης μπορεί να μειωθεί η καρδιακή συσταλτικότητα, αλλά αυτό είναι σπάνιο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με υπέρταση και στηθάγχη που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με υπέρταση και στηθάγχη είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Όμως, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με υπέρταση και στηθάγχη είναι μικρότερη.

	ΠΟΛΥ ΣΥΧΝΕΣ	ΣΥΝΗΘΕΙΣ (>1/100,	ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ (>1/1000,	ΣΠΑΝΙΕΣ (>1/10000,	ΠΟΛΥ ΣΠΑΝΙΕΣ (<1/10 000)
--	--------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	------------------------------------

	(>1/10)	< 1/10)	<1/100)	< 1/1000)	συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				Ήπια Θρομβοπενία Λευκοπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπερ- χοληστερολαιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές				Διαταραχές ύπνου Κατάθλιψη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη* Κεφαλαλγία*			Παραισθησία Συγκοπή*	
Διαταραχές των οφθαλμών	Μειωμένη δακρύρροια				Οπτικές διαταραχές Ερεθισμός του οφθαλμού
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία*				
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση*			Περιφερική κυκλοφορική ανεπάρκεια	
Αναπνευστικές διαταραχές, διαταραχές του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Ρινική συμφόρηση	
Γαστερεντερικές διαταραχές		Ναυτία Κοιλιακό άλγος Διάρροια		Δυσκοιλιότητα Έμετος	Ξηροστομία
Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών	Πόνος σε άκρο				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας	Δυσκολία στην ούρηση
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών					Ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη	Κόπωση*				

θέση χορήγησης					
Εργαστηριακές δοκιμασίες				Αυξημένη τρανσαμινάση ορού	

*Αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας

Στις πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η στηθάγχη, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός και η έξαρση των συμπτωμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από διαλείπουσα χωλότητα ή φαινόμενο Raynaud.

Διαταραχές τον αναπνευστικού συστήματος, του Θώρακα και του μεσοθωρακίου. Ασθματική δύσπνοια παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με προδιάθεση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Σπανίως έχουν αναφερθεί διάφορες δερματικές αντιδράσεις (π.χ. αλλεργικό εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και αντίδραση ομοιάζουσα με ομαλό λειχήνα). Μπορεί να εμφανιστεί ψωριασική δερματική βλάβη ή να επιδεινωθούν οι υπάρχουσες βλάβες.

Οι μη-εκλεκτικοί βήτα-αποκλειστές ιδιαίτερα, μπορεί επίσης να συντελέσουν στην αποκάλυψη λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη, στην επιδείνωση έκδηλου διαβήτη στη διαταραχή του ελέγχου της γλυκόζης αίματος. Επίσης, ήπιες διαταραχές του ισοζυγίου γλυκόζης είναι πιθανές, αν και όχι συνήθεις, κατά τη θεραπεία με καρβεδιλόλη.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα: Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση, βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενή καταπληξία και καρδιακή ανακοπή. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν αναπνευστικά προβλήματα, βρογχόσπασμος, έμετοι, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και σπασμοί.

Θεραπεία: Εκτός των συνήθων διαδικασιών αντιμετώπισης, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση και, αν θεωρηθεί απαραίτητο, διόρθωση των ζωτικών σημείων σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Ίσως χρειαστεί να παρθούν τα εξής υποστηρικτικά μέτρα:

Ατροπίνη: 0,5 - 2 mg ενδοφλεβίως (για την αντιμετώπιση σοβαρής βραδυκαρδίας)

Γλυκαγόνη: Αρχικά 1 — 10 mg ενδοφλεβίως ακολουθούμενα αν χρειαστεί από βραδεία έγχυση 2 - 5 mg/ώρα (για να διατηρηθεί η καρδιαγγειακή λειτουργία).

Συμπαθομιμητικά, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα τους και το βάρος του ασθενούς: δοβουταμίνη, ισοπρεναλίνη ή αδρεναλίνη.

Αν το κυρίαρχο σύμπτωμα της υπερδοσολογίας είναι η περιφερική αγγειοδιαστολή, πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή νοραδρεναλίνη ή ετιλεφρίνη. Η κυκλοφορία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς.

Αν ο ασθενής παρουσιάσει βραδυκαρδία μη-αποκρινόμενη στη φαρμακοθεραπεία, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με βηματοδότηση. Για τη θεραπεία του βρογχόσπασμου πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή **βήτα**-συμπαθομιμητικά (υπό μορφή αερολύματος ή ενδοφλεβίως, αν το αερόλυμα δεν έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα) ή θεοφυλλίνη ενδοφλεβίως. Αν ο ασθενής παρουσιάσει σπασμούς, μπορεί να χορηγηθεί διαζεπάμη υπό μορφή βραδείας ενδοφλέβιας έγχυσης.

Η καρβεδιλόλη παρουσιάζει ισχυρή σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποβληθεί με διάλυση.

Σημαντικό! Σε περιπτώσεις σοβαρής υπερδοσολογίας όταν ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση Καταπληξίας, η υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί επί αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, μέχρι η αποβολή και η ανακατανομή της καρβεδιλόλης να γίνει πιθανώς βραδύτερη από ότι φυσιολογικά. Η διάρκεια της θεραπείας με το αντίδοτο εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υπερδοσολογίας. Η υποστηρικτική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να σταθεροποιηθεί ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες αποκλεισμού των βήτα- και άλφα₁-υποδοχέων, Κωδικός ATC: C07AG02

Η καρβεδιλόλη είναι ένας αγγειοδιασταλτικός μη-εκλεκτικός βήτα-αποκλειστής που μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση με εκλεκτικό αποκλεισμό των άλφα-υποδοχέων, και καταστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης με μη-εκλεκτικό βήτα-αποκλεισμό. Η δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα μειώνεται και η κατακράτηση υγρών είναι σπάνια.

Η καρβεδιλόλη δεν επιδεικνύει ενδογενή συμπαθομιμητική δραστηριότητα (ISA). Όπως και η προπρανολόλη, έχει σταθεροποιητικές ιδιότητες επί της μεμβράνης.

Η καρβεδιλόλη είναι ρακεμικό μίγμα δύο στερεοϊσομερών. Έχει αποδειχθεί ότι και τα δύο εναντιομερή έχουν δράση άλφα-αδρενεργικής αναστολής σε πειραματόζωα. Ο μη εκλεκτικός αποκλεισμός των βήτα₁ - και βήτα₂- αδρενεργικών υποδοχέων αποδίδεται κυρίως στο εναντιομερές S(-).

Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της καρβεδιλόλης και των μεταβολιτών της έχουν αποδειχθεί σε μελέτες σε ζώα *in vitro* και *in vivo*, και σε αρκετούς τύπους ανθρωπίνων κυττάρων *in vitro*.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν συνδέεται με ταυτόχρονη αύξηση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων, η οποία παρατηρείται με ουσίες που δρουν αμιγώς ως βήτα-αποκλειστές. Η καρδιακή συχνότητα μειώνεται ελαφρά. Ο όγκος παλμού παραμένει αμετάβλητος. Η νεφρική ροή αίματος και η νεφρική λειτουργία παραμένουν φυσιολογικές, όπως και η περιφερική ροή αίματος, κατά συνέπεια σπανίως παρατηρούνται ψυχρά άκρα, κάτι που συμβαίνει συχνά με τους βήτα-αποκλειστές. Σε υπερτασικούς ασθενείς η καρβεδιλόλη αυξάνει τη συγκέντρωση νορεπινεφρίνης στο πλάσμα.

Σε μακροχρόνιες θεραπείες ασθενών με στηθάγχη, παρατηρήθηκε ότι η καρβεδιλόλη έχει αντι-ισχαιμική δράση και ανακουφίζει από τον πόνο. Αιμοδυναμικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καρβεδιλόλη μειώνει το προφορτίο και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η καρβεδιλόλη είχε ευνοϊκή επίδραση στην αιμοδυναμική κατάσταση, καθώς και στο κλάσμα εξωθήσεως και τις διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας.

Η καρβεδιλόλη δεν έχει αρνητικά αποτελέσματα στο προφίλ των λιπιδίων ή των ηλεκτρολυτών στον ορό. Διατηρείται φυσιολογικό το κλάσμα HDL (λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας) προς LDL (λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενική περιγραφή. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καρβεδιλόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι περίπου 25%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1 ώρα μετά τη χορήγηση. Υπάρχει γραμμική σχέση ανάμεσα στη δόση και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Σε ασθενείς με αργή υδροξυλίωση της δεβρισοκίνης, οι συγκεντρώσεις της καρβεδιλόλης στο πλάσμα αυξήθηκαν 2 - 3 φορές σε σύγκριση με τους ασθενείς που μεταβολίζουν γρήγορα τη δεβρισοκίνη. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα, αν και αυξάνει ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η καρβεδιλόλη είναι πολύ λιπόφιλη ένωση. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 98% έως 99%. Ο όγκος κατανομής της είναι περίπου 2 l/kg. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, το αποτέλεσμα της πρώτης δόσης είναι περίπου 60 - 75%.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της καρβεδιλόλης κυμαίνεται από 6 έως 10 ώρες. Η κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 590 ml/min. Η απέκκριση γίνεται κυρίως από τη χολή. Η κύρια οδός απέκκρισης της καρβεδιλόλης είναι από τα κόπρανα. Μικρότερο ποσοστό απεκκρίνεται από τους νεφρούς με τη μορφή μεταβολιτών.

Έχει βρεθεί ότι η καρβεδιλόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα σε διάφορους μεταβολίτες που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή. Η καρβεδιλόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ, κυρίως με οξειδωση του αρωματικού δακτυλίου και γλυκουρονιδίωση. Η απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση του φαινολικού δακτυλίου παράγει τρεις ενεργούς μεταβολίτες που δρουν ως βήτα-αποκλειστές. Σε σύγκριση με την καρβεδιλόλη, αυτοί οι τρεις ενεργοί μεταβολίτες έχουν ασθενή αγγειοδιασταλτική δράση. Βάσει προκλινικών μελετών, οι 4'-υδροξυφαινολο-μεταβολίτες είναι περίπου 13 φορές ισχυρότεροι από την καρβεδιλόλη. Όμως οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στον άνθρωπο είναι 10 φορές μικρότερες από τις συγκεντρώσεις της καρβεδιλόλης. Δύο από τους υδροξυκαρβαζολο-μεταβολίτες της καρβεδιλόλης είναι πολύ ισχυρά αντιοξειδωτικά, με ισχύ 30 - 80 φορές μεγαλύτερη της καρβεδιλόλης.

Ιδιότητες που σχετίζονται με τους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της καρβεδιλόλης επηρεάζεται από την ηλικία: τα επίπεδα της καρβεδιλόλης στο πλάσμα είναι περίπου 50% υψηλότερα στα ηλικιωμένα άτομα σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η βιοδιαθεσιμότητα της καρβεδιλόλης ήταν τέσσερις φορές μεγαλύτερη, το μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα ήταν πέντε φορές μεγαλύτερο και ο όγκος κατανομής ήταν τρεις φορές μεγαλύτερος από ό,τι σε υγιή άτομα. Σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 20 - 30 ml/min) ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min), παρατηρήθηκε 40 - 55% αύξηση της συγκέντρωσης της καρβεδιλόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Υπήρχαν όμως μεγάλες διακυμάνσεις στα αποτελέσματα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς δεν έδειξαν καρκινογόνο δράση της καρβεδιλόλης σε δόσεις των 75 mg/kg και 200 mg/kg (38 - 100 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο).

Η καρβεδιλόλη δεν εμφάνισε κάποια μεταλλαξιογόνο δράση σε μελέτες που διεξήχθησαν σε θηλαστικά ή σε άλλα πειραματόζωα *in vitro* και *in vivo*.

Όταν χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις σε εγκύους αρουραίους (> 200 mg/kg = > 100 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο), παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες

ενέργειες επί της κήσης και της γονιμότητας. Η φυσική ανάπτυξη και αύξηση του εμβρύου καθυστέρησε με δόσεις > 60 mg/kg (> 30 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο). Εμφανίστηκε εμβρυοτοξικότητα (αυξημένη θνητότητα μετά την εμφύτευση του εμβρύου), δεν παρατηρήθηκαν όμως δυσπλασίες σε αρουραίους ή κουνέλια με δόσεις των 200 mg/kg και 75 mg/kg αντίστοιχα (38-100 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη ημερήσια δόση στον άνθρωπο).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Cellulose microcrystalline

Lactose monohydrate

Crospovidone

Povidone

Silicon dioxide colloidal

Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Opadry II white

αποτελούμενο από:

Titanium dioxide (E171)

Polydextrose fcc

HPMC 2910/Hypromellose

Triethylcitrate

Macrogol/PEG 8000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/Aluminium ή σε πλαστικά φιαλίδια από HDPE σε συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και

χειρισμού Δεν υπάρχουν

ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7.ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SPECIFAR ABEE

28^{ης} Οκτωβρίου 1

Αγία Βαρβάρα

12351, Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: 210 5401500

E-mail: info@specifar.gr

8.ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Carvedilen 6.25mg: 45225/26-08-2004

Carvedilen 12.5mg: 45226/26-08-2004

Carvedilen 25mg: 45227/26-08-2004

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

26-08-2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28-08-2009

