

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CARVEREN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Carveren® Δισκία 6,25mg: Κάθε δισκίο περιέχει 6,25mg καρβεδιλόλης.

Carveren® Δισκία 12,5mg: Κάθε δισκίο περιέχει 12,5mg καρβεδιλόλης.

Carveren® Δισκία 25mg: Κάθε δισκίο περιέχει 25mg καρβεδιλόλης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση

Η καρβεδιλόλη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ειδικότερα με θειαζιδικά διουρητικά.

Χρόνια σταθερή στηθάγχη

Η καρβεδιλόλη ενδείκνυται ως προφυλακτική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης.

Συμπληρωματική θεραπεία της ήπιας έως σοβαρής σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρβεδιλόλη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ήπιας έως σοβαρής σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας σε συνδυασμό με τις συνήθεις αγωγές, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA και/ή των διουρητικών και προαιρετικά της δακτυλίτιδας, της υδραλαζίνης ή των νιτρωδών. Σε αυτούς τους ασθενείς η προσθήκη καρβεδιλόλης μειώνει τη θνητότητα, τη νοσηρότητα (νοσηλεία καρδιαγγειακής αιτιολογίας) και καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου.

4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Διάρκεια θεραπείας

Η αγωγή με την καρβεδιλόλη είναι μακροχρόνια. Η απότομη διακοπή της καρβεδιλόλης θα πρέπει να αποφεύγεται. Η δόση της καρβεδιλόλης θα πρέπει κατά προτίμηση να ελαττώνεται ανά εβδομαδιαία διαστήματα. Τούτο είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο.

Τα δισκία Carveren® πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η καρβεδιλόλη πρέπει να λαμβάνεται μαζί με την τροφή, με σκοπό τη μείωση του ρυθμού απορρόφησής της και την ελάττωση της επίπτωσης των ορθοστατικών φαινομένων.

Σε ασθενείς με υπέρταση ή χρόνια σταθερή στηθάγχη κρίνεται σκόπιμο να χορηγείται επίσης μαζί με τροφή.

Ιδιοπαθής υπέρταση

Συνιστάται η εφάπαξ ημερήσια δόση.

Ενήλικοι

Η συνιστώμενη δόση για την έναρξη της θεραπείας ανέρχεται σε 12,5mg μία φορά την ημέρα, για τις δύο πρώτες ημέρες. Κατόπιν, η συνιστώμενη δόση ανέρχεται σε 25mg μία φορά την ημέρα. Εφόσον κριθεί αναγκαίο, η δόση μπορεί εν συνεχεία να αυξηθεί ανά διαστήματα δύο τουλάχιστον εβδομάδων, μέχρι την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 50mg, χορηγούμενη είτε άπαξ ημερησίως είτε σε δύο λήψεις την ημέρα.

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση για την έναρξη της θεραπείας ανέρχεται σε 12,5mg μία φορά την ημέρα, που παρέχει ικανοποιητικό έλεγχο σε ορισμένους ασθενείς. Αν η ανταπόκριση κριθεί ανεπαρκής, η δόση μπορεί να εξατομικευτεί ανά διαστήματα δύο τουλάχιστον εβδομάδων, μέχρι τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Χρόνια σταθερή στηθάγχη

Η συνιστώμενη δόση για την έναρξη της θεραπείας ανέρχεται σε 12,5mg δύο φορές την ημέρα. Στη συνέχεια αν η συμπτωματολογία δεν βελτιώνεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά μια εβδομάδα μέχρι την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 50mg, χορηγούμενη είτε άπαξ ημερησίως είτε σε δύο λήψεις την ημέρα, των 25mg εκάστη.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται η χορήγηση της ημερήσιας δόσης σε δύο λήψεις.

Συμπληρωματική θεραπεία της ήπιας έως σοβαρής σταθερής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΕΤΑΙ ΚΑΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΝΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΣΤΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ, η δοσολογία των φαρμάκων αυτών πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβεδιλόλη, να έχει σταθεροποιηθεί. Η κατάσταση του ασθενούς πρέπει να είναι σταθερή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της λήψης καρβεδιλόλης.

Η συνιστώμενη δόση για την έναρξη της θεραπείας είναι 3,125mg δύο φορές την ημέρα, για δύο εβδομάδες. Εφόσον η δόση αυτή γίνει καλά ανεκτή (καρδιακή συχνότητα > 50 σφύξεις ανά λεπτό, συστολική αρτηριακή πίεση > 85mmHg και απουσία κλινικών σημείων ανεπάρκειας), η δοσολογία θα πρέπει να αυξηθεί ανά διαστήματα όχι μικρότερα των δύο εβδομάδων, σε 6,25mg δύο φορές την ημέρα, ακολούθως σε 12,5mg δύο φορές την ημέρα και στη συνέχεια σε 25mg δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να αυξηθεί στο ανώτατο εκείνο επίπεδο, που γίνεται ανεκτό από τον ασθενή.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση, είναι 25mg δύο φορές την ημέρα, για όλους τους ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και για ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, βάρους μικρότερου των 85kg. Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και βάρος μεγαλύτερο των 85kg, η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία ανέρχεται σε 50mg δύο φορές την ημέρα.

Πριν από κάθε αύξηση της δοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται από τον ιατρό του για ενδεχόμενα συμπτώματα επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή αγγειοδιαστολής. Η παροδική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, ή η κατακράτηση υγρών, πρέπει να αντιμετωπίζονται με αύξηση της δόσης των διουρητικών. Ενίοτε πάντως, μπορεί να καταστεί απαραίτητη η μείωση της δόσης ή η προσωρινή διακοπή της καρβεδιλόλης.

Αν η θεραπεία με καρβεδιλόλη διακοπεί για περισσότερο από μια εβδομάδα, η επανέναρξή της γίνεται με χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα και η αύξηση της δόσης ακολουθεί τις προηγούμενες συστάσεις. Αν η θεραπεία με καρβεδιλόλη διακοπεί για περισσότερες από δύο εβδομάδες, η επανέναρξή της γίνεται με 3,125mg και η αύξηση της δόσης ακολουθεί τις προηγούμενες συστάσεις.

Τα συμπτώματα της αγγειοδιαστολής μπορεί να αντιμετωπιστούν αρχικά με μείωση της δόσης των διουρητικών. Εφόσον τα συμπτώματα επιμένουν, μπορεί να μειωθεί η δόση του τυχόν συγχρηγούμενου αναστολέα του ΜΕΑ και ακολούθως, αν είναι απαραίτητο, να μειωθεί και η δόση της καρβεδιλόλης. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, η δόση της καρβεδιλόλης δεν θα πρέπει να αυξηθεί, παρά μόνον όταν σταθεροποιηθούν τα συμπτώματα από την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ή την αγγειοδιαστολή.

Ειδικές δοσολογικές συστάσεις

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) δεν υποδεικνύουν την αναγκαιότητα τροποποίησης της δοσολογίας της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η καρβεδιλόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά έκδηλη ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις).

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καρβεδιλόλης σε ασθενείς νεότερους των 18 ετών, δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.3. Αντενδείξεις

Η καρβεδιλόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στην καρβεδιλόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Ασταθή / μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τάξης IV (κατά New York Heart Association NYHA), που απαιτεί υποστηρικτική ενδοφλέβια χορήγηση ινοτρόπων.
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με στοιχεία βρογχόσπασμου (βλ. παρ. 4.4. “Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση”).
- Κλινικά έκδηλη ηπατική ανεπάρκεια.

Όπως ισχύει και για άλλους β-αναστολείς, η καρβεδιλόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με:

- Δεύτερου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (εκτός επί μόνιμης ύπαρξης βηματοδότη).
- Σοβαρή βραδυκαρδία (< 50 σφύξεις ανά λεπτό).
- Καρδιογενή καταπληξία.
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (περιλαμβανομένου του φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού).
- Σοβαρή υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 85mmHg).
- Ιστορικό βρογχόσπασμου ή βρογχικού άσθματος.
- Μεταβολική οξέωση.
- Φαιοχρωμοκύττωμα (εκτός και αν ελέγχεται ικανοποιητικά με α-αποκλειστές).
- Στηθάγχη τύπου Prinzmetal.
- Ταυτόχρονη ενδοφλέβια θεραπεία με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (βλ. παρ. 4.5).

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

• **Χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ή κατακράτηση υγρών κατά τη φάση της αύξησης της δόσης της καρβεδιλόλης. Αν παρατηρηθούν σχετικά συμπτώματα, η δόση των διουρητικών θα πρέπει να αυξηθεί, ενώ η δόση της καρβεδιλόλης δεν θα πρέπει να αυξηθεί περαιτέρω, μέχρι να αποκατασταθεί η κλινική ισορροπία. Ενίοτε μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της καρβεδιλόλης ή σε σπάνιες περιπτώσεις, ακόμη και προσωρινή διακοπή της. Τέτοια επεισόδια, δεν αποκλείουν μελλοντικές επιτυχημένες ρυθμίσεις της δόσης της καρβεδιλόλης. Η καρβεδιλόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με καρδιακούς γλυκοσίδες, επειδή και οι δύο ουσίες επιβραδύνουν την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

• **Νεφρική λειτουργία επί καρδιακής ανεπάρκειας:** Κατά τη θεραπεία με καρβεδιλόλη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση <100mmHg), ισχαιμική καρδιακή νόσο, διάχυτη αγγειοπάθεια και/ή υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί αναστρέψιμη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς που κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάσουν σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (τάξης IV κατά NYHA), πρέπει να επανεξεταστεί το θεραπευτικό σχήμα.

Όπως και με άλλους β-αναστολείς:

• **Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια:** Η καρβεδιλόλη θα πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή στους πάσχοντες από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με στοιχεία βρογχόσπασμου, που δεν λαμβάνουν φάρμακα από το στόμα ή εισπνεόμενα φάρμακα και μόνο εφόσον το δυνητικό όφελος υπερκαλύπτει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Σε ασθενείς με τάση για βρογχόσπασμο, μπορεί να παρατηρηθεί αναπνευστική δυσχέρεια, σαν αποτέλεσμα πιθανής αύξησης της αντίστασης των αεραγωγών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά την αύξηση της δόσης της καρβεδιλόλης, ενώ η δόση του φαρμάκου θα πρέπει να μειώνεται, αν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ένδειξη βρογχόσπασμου.

• **Διαβήτης:** Η χορήγηση της καρβεδιλόλης σε διαβητικούς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω πιθανής συγκάλυψης ή εξασθένησης των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων μιας οξείας υπογλυκαιμικής αντίδρασης. Σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η χρήση της καρβεδιλόλης μπορεί να προκαλέσει απορύθμιση της γλυκόζης του αίματος. Ως εκ τούτου, κατά

την έναρξη της θεραπείας και κατά την περίοδο αύξησης της δόσης της καρβεδιλόλης, θεωρούνται απαραίτητα η τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος στους ασθενείς αυτούς και η ανάλογη προσαρμογή της υπογλυκαιμικής αγωγής.

- **Περιφερική αγγειοπάθεια:** Η καρβεδιλόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια, καθώς οι β-αναστολείς μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της αρτηριακής ανεπάρκειας.
- **Φαινόμενο Raynaud:** Η χορήγηση της καρβεδιλόλης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές (π.χ. φαινόμενο Raynaud), διότι μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων.
- **Θυρεοτοξίκωση:** Η καρβεδιλόλη, όπως και άλλοι παράγοντες με β-ανασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα της θυρεοτοξίκωσης.
- **Αναισθησία και μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις:** Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική χειρουργική, λόγω των συνεργικών αρνητικών ινότροπων και υποτασικών δράσεων της καρβεδιλόλης και των αναισθητικών φαρμάκων.
- **Βραδυκαρδία:** Η καρβεδιλόλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία. Έτσι, αν η καρδιακή συχνότητα του ασθενούς μειωθεί σε λιγότερες από 55 σφύξεις το λεπτό, η δοσολογία του φαρμάκου θα πρέπει να μειωθεί.
- **Υπερευαισθησία:** Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της καρβεδιλόλης σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας καθώς επίσης και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία απευαισθητοποίησης, καθώς οι β-αναστολείς μπορεί να αυξήσουν τόσο την ευαισθησία έναντι των αλλεργιογόνων, όσο και τη σοβαρότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων.
- **Ψωρίαση:** Ασθενείς με ιστορικό ψωρίασης που σχετίζεται με θεραπεία με β-αναστολείς, θα πρέπει να λαμβάνουν την καρβεδιλόλη μόνο μετά από αξιολόγηση του ενδεχόμενου κινδύνου προς το δυνητικό όφελος.
- **Ταυτόχρονη χρήση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ή άλλων αντιαρρυθμικών:** Όταν η καρβεδιλόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου του τύπου βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης ή με άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως η αμιωδαρόνη, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παρ. 4.5).
- **Φαιοχρωμοκύττωμα:** Σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, θα πρέπει να χορηγείται κάποιος α-αναστολέας, πριν από τη χρήση οποιουδήποτε β-αναστολέα. Αν και η καρβεδιλόλη διαθέτει τόσο α- όσο και β-ανασταλτικές φαρμακολογικές δράσεις, δεν υπάρχει εντούτοις εμπειρία από τη χρήση της στις σχετικές περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό η καρβεδιλόλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υποψία φαιοχρωμοκυττώματος.
- **Ασταθής στηθάγχη τύπου Prinzmetal:** Οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς, μπορεί να προκαλέσουν θωρακικό άλγος σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη τύπου Prinzmetal. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χορήγηση της καρβεδιλόλης στους ασθενείς αυτούς, αν και η α-ανασταλτική της δράση, δυνατόν να προλαμβάνει την εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων. Η καρβεδιλόλη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ασταθούς στηθάγχης τύπου Prinzmetal.
- **Φακοί επαφής:** Όσοι φορούν φακούς επαφής, θα πρέπει να έχουν υπόψη τους την πιθανότητα μειωμένης δακρύρροιας.
- **Σύνδρομο απόσυρσης:** Η απότομη διακοπή της καρβεδιλόλης πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα σε πάσχοντες από ισχαιμική καρδιοπάθεια. Στις περιπτώσεις αυτές, η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνεται σταδιακά (εντός 2 εβδομάδων).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Διγοξίνη: Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση καρβεδιλόλης και διγοξίνης, έχει παρατηρηθεί αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης κατά 15% περίπου. Η ταυτόχρονη χορήγηση καρβεδιλόλης και καρδιακών γλυκοσιδών μπορεί να παρατείνει το χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Κατά

συνέπεια, συνιστάται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης κατά την έναρξη, ρύθμιση ή τη διακοπή χορήγησης της καρβεδιλόλης.

Ινσουλίνη ή από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα: Η περιοριστική επί των επιπέδων της γλυκόζης αίματος δράση της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων, μπορεί να ενισχυθεί από παράγοντες με β-ανασταλτικές ιδιότητες. Τα σημεία της υπογλυκαιμίας δυνατόν να συγκαλυφθούν ή να εξασθενήσουν (ειδικότερα η ταχυκαρδία). Γι' αυτό και στις σχετικές περιπτώσεις συνιστάται τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος.

Επαγωγείς και αναστολείς ηπατικού μεταβολισμού: Η ριφαμπικίνη μείωσε τις συγκεντρώσεις της καρβεδιλόλης στο πλάσμα κατά 70% περίπου. Η σιμετιδίνη αύξησε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά 30% περίπου, χωρίς όμως μεταβολή της C_{max} . Προσοχή μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν επαγωγείς των οξειδασών μικτής λειτουργίας όπως π.χ. ριφαμπικίνη (πιθανή μείωση των επιπέδων της καρβεδιλόλης στον ορό) ή αναστολείς των εν λόγω οξειδασών όπως π.χ. σιμετιδίνη (πιθανή αύξηση των επιπέδων της καρβεδιλόλης στον ορό). Ωστόσο, βάσει της σχετικά περιορισμένης επίδρασης της σιμετιδίνης στα επίπεδα της καρβεδιλόλης, η πιθανότητα κλινικά σημαντική αλληλεπίδρασης είναι ελάχιστη.

Παράγοντες μείωσης των κατεχολαμινών: Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως παράγοντες με β-ανασταλτικές ιδιότητες και κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που μπορεί να μειώσει τις κατεχολαμίνες (π.χ. ρεσερπίνη και αναστολείς της μονοαμνοξειδάσης) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία υπότασης και/ή σοβαρής βραδυκαρδίας.

Κυκλοσπορίνη: Παρατηρήθηκαν μέτριες αυξήσεις των μέσων ελάχιστων συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης μετά την έναρξη χορήγησης της καρβεδιλόλης σε 21 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, πάσχοντες από χρόνια αγγειακή απόρριψη. Μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης με σκοπό τη διατήρηση των συγκεντρώσεων της εντός των θεραπευτικών πλαισίων απαιτήθηκε σε ποσοστό 30% περίπου των ασθενών, ενώ στο υπόλοιπο 70% δεν απαιτήθηκε καμιά προσαρμογή της δόσης. Η δόση της κυκλοσπορίνης μειώθηκε, στην πρώτη ομάδα κατά μέσο όρο κατά 20% περίπου. Όσον αφορά στις απαιτούμενες προσαρμογές της δόσης και λόγω των μεγάλων ατομικών διαφορών, συνιστάται όπως μετά την έναρξη χορήγησης της καρβεδιλόλης να παρακολουθούνται στενά οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης και να προσαρμόζονται κατάλληλα οι δόσεις της.

Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή άλλα αντιαρρυθμικά: Η συνδυασμένη χορήγησή τους με καρβεδιλόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν η καρβεδιλόλη χορηγείται ταυτόχρονα με αντιαρρυθμικά της ομάδας I ή με αμιωδαρόνη (από το στόμα). Έχουν αναφερθεί βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή και κοιλιακή μαρμαρυγή λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με β-αποκλειστές σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη. Σε περίπτωση ταυτόχρονης ενδοφλέβιας αγωγής με αντιαρρυθμικά της ομάδας Ia ή Ic, υπάρχει κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παρ. 4.4).

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Κλονιδίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση κλονιδίνης με παράγοντες που διαθέτουν β-ανασταλτικές ιδιότητες μπορεί να ενισχύσει την υποτασική και βραδυκαρδιακή δράση. Όταν πρόκειται να διακοπεί η τυχόν ταυτόχρονη χορήγηση παραγόντων με β-ανασταλτικές ιδιότητες και κλονιδίνης, ο παράγων με τις β-ανασταλτικές ιδιότητες θα πρέπει να διακόπτεται πρώτος, αρκετές ημέρες πριν από τη σταδιακή μείωση της δόσης της κλονιδίνης.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (βλ. παρ. 4.4): Κατά τη σύγχρονη από του στόματος χορήγηση καρβεδιλόλης και διλτιαζέμης έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις, διαταραχές της αγωγιμότητας (σπάνια με αιμοδυναμικό αντίκτυπο). Για το λόγο αυτό, επί ταυτόχρονης χορήγησης από του στόματος καρβεδιλόλης με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου του τύπου βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης, απαιτείται, όπως και με τα άλλα φάρμακα με β-ανασταλτική δράση, παρακολούθηση του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης.

Όπως και με τους άλλους β-αναστολείς, η ταυτόχρονη χορήγηση καρβεδιλόλης με αντιυπερτασικά φάρμακα (π.χ. ανταγωνιστές των α_1 -υποδοχέων) ή φάρμακα που προκαλούν υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να ενισχύσει τη δράση τους.

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

Εισπνεόμενα αναισθητικά (βλ. και παρ. 4.4): Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη διάρκεια της

αναισθησίας, λόγω της συνεργικής αρνητικής ινότροπής και υποτασικής δράσης της καρβεδιλόλης και των αναισθητικών.

4.6. Κύηση και Γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Κατηγορία C

Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία με την καρβεδιλόλη σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα, δεν παρουσίασαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης.

Οι β-αναστολείς μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου και άωρο ή πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες (ειδικότερα υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία) στο έμβρυο και το νεογνό. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος καρδιακών και πνευμονικών επιπλοκών στο νεογνό κατά τη μεταγεννητική περίοδο.

Η καρβεδιλόλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση, εκτός και αν θεωρείται ότι το αναμενόμενο όφελος υπερκαλύπτει τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση της.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Οι μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η καρβεδιλόλη ή οι μεταβολίτες της, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό αν η καρβεδιλόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της λήψης της καρβεδιλόλης.

4.7. Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της καρβεδιλόλης επί της ικανότητας των ασθενών να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα.

Λόγω των διαφορών στην ατομική αντίδραση του ασθενούς (π.χ. ζάλη, αίσθημα κόπωσης), η καρβεδιλόλη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητά του να οδηγεί οχήματα, να χειρίζεται μηχανήματα ή να εργασθεί χωρίς σταθερή στήριξη. Τούτο ισχύει ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μετά από αύξηση της δόσης, κατά τη μετάταξη του ασθενούς από κάποιο άλλο φάρμακο σε καρβεδιλόλη, καθώς και όταν το φάρμακο λαμβάνεται σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ)

Οι ΑΕς που παρατηρούνται σε ποσοστό $\geq 10\%$ χαρακτηρίζονται ως πολύ συχνές.

Οι ΑΕς που παρατηρούνται σε ποσοστό $\geq 1\%$ και $< 10\%$ χαρακτηρίζονται ως συχνές.

Οι ΑΕς που παρατηρούνται σε ποσοστό $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$ χαρακτηρίζονται ως συχνές.

Οι ΑΕς που παρατηρούνται σε ποσοστό $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$ χαρακτηρίζονται ως σπάνιες.

Οι ΑΕς που παρατηρούνται σε ποσοστό $< 0,01\%$ χαρακτηρίζονται ως πολύ σπάνιες συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι δοσοεξαρτώμενη, με εξαίρεση τη ζάλη, τις ανωμαλίες της όρασης και τη βραδυκαρδία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της καρβεδιλόλης που παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα της καρβεδιλόλης, χωρίς όμως να παρατηρηθούν με ισοδύναμη συχνότητα στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο ήταν οι ακόλουθες:

•Κεντρικό νευρικό σύστημα:

- Πολύ συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία συνήθως είναι ήπιες και παρατηρούνται ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Εξασθένιση (περιλαμβανομένης της κόπωσης) παρατηρείται επίσης πολύ συχνά.

•Καρδιαγγειακό σύστημα:

- Συχνές: βραδυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, οίδημα (γενικευμένο, περιφερικό, κατωφερέστερων μερών του σώματος, οίδημα γεννητικών οργάνων, κάτω άκρων, υπερογκαιμία και υπερφόρτωση υγρών).
- Όχι συχνές: συγκοπτικό (συμπεριλαμβανομένου του προσυγκοπτικού) επεισόδιο, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και καρδιακή ανεπάρκεια κατά την αύξηση της δόσης.

- Γαστρεντερικό σύστημα:
 - Συχνές: ναυτία, διάρροια και έμετος.
- Αίμα:
 - Σπάνιες: θρομβοπενία.
 - Σε μεμονωμένες περιπτώσεις: λευκοπενία.
- Μεταβολισμός:
 - Συχνά αύξηση του βάρους και υπερχοληστερολαιμία. Η υπεργλυκαιμία, η υπογλυκαιμία και η επιδείνωση της ρύθμισης της γλυκόζης του αίματος είναι επίσης συχνές σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παρ. 4.4).
- Άλλες:
 - Συχνές: ανωμαλίες της όρασης.
 - Σπάνιες: νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με διάχυτη αγγειοπάθεια και/ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.4.).

Ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπέρταση και τη μακροχρόνια αγωγή για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της καρβεδιλόλης κατά την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της μακροχρόνιας αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου, συμφωνεί με εκείνο που παρατηρείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η συχνότητα όμως των ανεπιθύμητων ενεργειών στις δύο πρώτες κατηγορίες ασθενών, είναι χαμηλότερη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στις κλινικές μελέτες ασθενών με υπέρταση και στεφανιαία νόσο, είναι:

- Κεντρικό νευρικό σύστημα:
 - Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης, ελαφράς συνήθως μορφής και παρατηρούμενες ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας.
 - Όχι συχνές: καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές ύπνου, παραισθησία.
- Καρδιαγγειακό σύστημα:
 - Συχνές: βραδυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και σπάνια λιποθυμία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.
 - Όχι συχνές: διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας (ψυχρά άκρα, περιφερική αγγειοπάθεια, επίταση των συμπτωμάτων σε πάσχοντες από διαλείπουσα χωλότητα και φαινόμενο Raynaud), κολποκοιλιακός αποκλεισμός, στηθάγχη (συμπεριλαμβανομένου του θωρακικού άλγους), συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και περιφερικό οίδημα.
- Αναπνευστικό σύστημα:
 - Συχνές: άσθμα και δύσπνοια σε ασθενείς με προδιάθεση.
 - Σπάνιες: ρινική συμφόρηση.
- Γαστρεντερικό σύστημα:
 - Συχνές: γαστρεντερικές διαταραχές (με συμπτώματα όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια).
 - Όχι συχνές: δυσκοιλιότητα και έμετος.
- Δέρμα και εξαρτήματά του:
 - Όχι συχνές: δερματικές αντιδράσεις (π.χ. αλλεργικό εξάνθημα, δερματίτιδα, κνίδωση και κνησμός).
- Βιοχημεία αίματος και αίμα:
 - Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, μεταβολές των τρανσαμινασών του ορού (ALAT, ASAT και γ-GT), θρομβοπενία, λευκοπενία.
- Άλλες:
 - Συχνές: άλγη στα άκρα.
 - Συχνές: μειωμένη δακρύρροια και ερεθισμός του οφθαλμού.
 - Όχι συχνές: σεξουαλική ανικανότητα και διαταραχές της όρασης.
 - Σπάνιες: ξηροστομία και διαταραχές της ούρησης.
 - Μεμονωμένες περιπτώσεις: αλλεργικές αντιδράσεις.

Ανεπιθύμητη ενέργεια των β-αναστολέων ως ομάδας

Λόγω των β-ανασταλτικών ιδιοτήτων της καρβεδιλόλης, είναι δυνατόν κατά τη χρήση της, να καταστεί έκδηλος λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης, ενώ ο έκδηλος διαβήτης να επιδεινωθεί και να απορρυθμιστούν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία δηλητηρίασης

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρή υπόταση, βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία και καρδιακή ανακοπή. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν αναπνευστικά προβλήματα, βρογχόσπασμος, έμετος, διαταραχή της συνείδησης και γενικευμένοι σπασμοί.

Αντιμετώπιση της δηλητηρίασης

Εκτός από τη λήψη των γενικών μέτρων αντιμετώπισης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται οι ζωτικές παράμετροι, εν ανάγκη, σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα υποστηρικτικά μέτρα:

Οι ασθενείς θα πρέπει να τοποθετούνται σε ύπτια θέση.

Ατροπίνη: 0,5 έως 2mg ενδοφλεβίως (για την αντιμετώπιση της εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας).

Γλυκαγόνο: αρχικά 1 έως 10mg ενδοφλεβίως και ακολούθως 2 έως 5mg/ώρα με έγχυση διάρκειας (για την υποστήριξη της καρδιαγγειακής λειτουργίας).

Συμπαθομιμητικά, ανάλογα με το βάρος σώματος και την επιθυμητή δράση τους: δοβουταμίνη, ισοπρεναλίνη, ορσιπρεναλίνη ή αδρεναλίνη. Αν απαιτείται θετική ινότροπη δράση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αναστολέων φωσφοδιεστεράσης π.χ. милринόνης.

Αν στην εικόνα της δηλητηρίασης κυριαρχεί η περιφερική αγγειοδιαστολή, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη, με συνεχή παρακολούθηση της κατάστασης του κυκλοφοριακού.

Σε περίπτωση βραδυκαρδίας ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να τεθεί βηματοδότης.

Αντιμετώπιση βρογχόσπασμου

Σε περίπτωση βρογχόσπασμου, θα πρέπει να χορηγούνται β-συμπαθομιμητικά (σε μορφή αερολύματος ή ενδοφλεβίως) ή αμινοφυλλίνη ενδοφλεβίως.

Αντιμετώπιση σπασμών

Επί εμφάνισης σπασμών, συνιστάται η χορήγηση βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης διαζεπάμης ή κλοναζεπάμης.

Σημαντική σημείωση

Σε περίπτωση βαριάς δηλητηρίασης με συμπτώματα καταπληξίας, η υποστηρικτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται για αρκετά μεγάλη χρονική περίοδο, αφού ενδεχομένως αναμένεται παρατεταμένος χρόνος ημιπερίοδου απομάκρυνσης και ανακατανομής της καρβεδιλόλης από τα βαθύτερα διαμερίσματα του οργανισμού. Η διάρκεια της υποστηρικτικής θεραπείας ή της θεραπείας με αντίδοτα εξαρτάται από τη βαρύτητα της υπερδοσολογίας. Έτσι, τα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να συνεχίζονται, μέχρις ότου σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας : 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C07AG02

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός δράσης

Η καρβεδιλόλη είναι ένας πολλαπλής δράσης αναστολέας των αδρενεργικών υποδοχέων, με ανασταλτικές ιδιότητες επί των α_1 , β_1 και β_2 αδρενεργικών υποδοχέων.

Έχει καταδειχθεί πως η καρβεδιλόλη δρα προστατευτικώς επί των οργάνων. Η καρβεδιλόλη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και «εκκαθαριστής» των δραστικών ριζών οξυγόνου. Η καρβεδιλόλη αποτελεί ρακεμικό μίγμα, του οποίου τόσο το R(+) όσο και το S(-) εναντιομερές διαθέτουν τις ίδιες ανασταλτικές επί των α-αδρενεργικών υποδοχέων και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Η καρβεδιλόλη διαθέτει αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες επί των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων

στον άνθρωπο.

Κατά την χρόνια αγωγή ασθενών με καρβεδιλόλη σε κλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί μείωση του οξειδωτικού stress μέσω μέτρησης διαφόρων δεικτών.

Οι β-αδρενεργικές ανασταλτικές ιδιότητές της, είναι μη-εκλεκτικές για τους β_1 και β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς και οφείλονται στο αριστερόστροφο εναντιομερές S(-) της καρβεδιλόλης.

Η καρβεδιλόλη δεν διαθέτει εγγενή συμπαθομιμητική δράση και (όπως η προπρανολόλη), διαθέτει μεμβρανο-σταθεροποιητικές ιδιότητες.

Η καρβεδιλόλη καταστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, μέσω της β-αναστολής, γεγονός που περιορίζει την απελευθέρωση ρενίνης, καθιστώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την κατακράτηση υγρών σπάνια.

Η καρβεδιλόλη ελαττώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, μέσω εκλεκτικής αναστολής των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων. Μετριάζει επίσης την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την φαινυλεφρίνη (έναν α_1 -αδρενεργικό αγωνιστή), όχι όμως και εκείνη που προκαλείται από την αγγειοτασίνη II.

Η καρβεδιλόλη δεν έχει δυσμενή επίδραση επί του λιπιδαιμικού προφίλ. Το κλάσμα των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών προς τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL/LDL) διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Αποτελεσματικότητα

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει τα ακόλουθα αποτελέσματα για την καρβεδιλόλη:

Υπέρταση

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η καρβεδιλόλη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, μέσω συνδυασμού β-αναστολής και αγγειοδιαστολής λόγω α_1 -αναστολής. Η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης δεν συνδέεται με ταυτόχρονη αύξηση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων, όπως συμβαίνει με τους αμιγείς β-αναστολείς. Η καρδιακή συχνότητα μειώνεται ελαφρά. Στους υπερτασικούς ασθενείς, η νεφρική αιματική ροή και η νεφρική λειτουργία διατηρούνται. Έχει καταδειχθεί πως η καρβεδιλόλη διατηρεί τον όγκο παλμού και μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις. Η καρβεδιλόλη δεν περιορίζει την παροχή αίματος στα απομακρυσμένα όργανα και τα αγγειακά στρώματα (συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, των σκελετικών μυών, των αντιβραχίων, των ποδών, του δέρματος, του εγκεφάλου ή της καρωτιδικής αρτηρίας). Παρατηρείται χαμηλότερη συχνότητα κρύων άκρων και πρώιμης κόπωση κατά την σωματική δραστηριότητα. Η μακρόχρονη δράση της καρβεδιλόλης στην υπέρταση τεκμηριώνεται σε αρκετές διπλά-τυφλές ελεγχόμενες μελέτες.

Στεφανιαία Νόσος

Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η καρβεδιλόλη διαθέτει αντιισχαιμικές (βελτίωση συνολικού χρόνου άσκησης, χρόνου κατάσπασης του διαστήματος ST κατά 1mm και χρόνου έως την στηθάγχη) και αντιστηθαγγικές ιδιότητες, που διατηρούνται κατά τη διάρκεια της μακρόχρονης θεραπείας. Μελέτες της οξείας αιμοδυναμικής δράσης, έχουν δείξει ότι η καρβεδιλόλη ελαττώνει σημαντικά τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο και την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού. Ελαττώνει επίσης το μυοκαρδιακό προφορτίο (πνευμονική αρτηριακή πίεση και πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών) και το μεταφορτίο (ολικές περιφερικές αντιστάσεις).

Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η καρβεδιλόλη μειώνει σημαντικά την θνητότητα κάθε αιτιολογίας και την ανάγκη νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακών αιτίων. Η καρβεδιλόλη αυξάνει επίσης το κλάσμα εξώθησης και βελτιώνει τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Η δράση της καρβεδιλόλης είναι δοσοεξαρτώμενη.

Σε μια μεγάλη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη θνητότητας (COPERNICUS), τυχαιοποιήθηκαν 2289 ασθενείς με σταθερή σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας οι οποίοι ευρίσκονταν υπό τη συνήθη θεραπεία, ώστε να λάβουν είτε καρβεδιλόλη (1156 ασθενείς) είτε εικονικό φάρμακο (1133 ασθενείς).

Οι ασθενείς παρουσίαζαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με μέσο κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 20%. Η θνητότητα κάθε αιτιολογίας μειώθηκε κατά 35%, από 19,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 12,8% στην ομάδα της καρβεδιλόλης (αναλογικοί κίνδυνοι κατά Cox, $p=0,00013$). Το όφελος όσον αφορά στη θνητότητα, ήταν σε συμφωνία σε όλους τους υποπληθυσμούς που ερευνήθηκαν. Στην ομάδα της καρβεδιλόλης η εμφάνιση αιφνίδιου θανάτου μειώθηκε κατά 41% (4,2% έναντι 7,8%). Τα συνδυασμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία της θνητότητας

ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, της θνητότητας ή νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και της θνητότητας ή νοσηλείας κάθε αιτιολογίας ευρίσκονταν όλα σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της καρβεδιλόλης συγκριτικά με αυτή του εικονικού φαρμάκου (μειώσεις 31%, 27% και 24% αντίστοιχα και για όλα $p < 0,00004$).

Η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της καρβεδιλόλης (39,0% έναντι 45,4%). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης της επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν παρόμοια για τις ομάδες τόσο της καρβεδιλόλης όσο και του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της καρβεδιλόλης (14,5% έναντι 21,1%).

5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

α. Γενικά χαρακτηριστικά

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η καρβεδιλόλη απορροφάται ταχέως. Σε υγιείς εθελοντές τα μέγιστα επίπεδα στον ορό επιτυγχάνονται μετά 1 ώρα περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καρβεδιλόλης στους ανθρώπους, ανέρχεται σε 25% περίπου.

Κατανομή

Η καρβεδιλόλη εμφανίζει σε μεγάλο βαθμό λιποφιλία και περίπου το 98 έως 99% αυτής, δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της είναι περίπου 2 l/kg.

Μεταβολισμός

Στους ανθρώπους, η καρβεδιλόλη μεταβολίζεται ευρέως σε διάφορους μεταβολίτες, αποβαλλόμενους κυρίως δια της χολής. Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου, μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου, ανέρχεται περίπου σε 60-75%. Σε πειραματόζωα, έχει αποδειχθεί εντεροηπατική κυκλοφορία της μητρικής ουσίας.

Η καρβεδιλόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ, όπου η μετατροπή της σε γλουκουρονίδια αποτελεί μια από τις κύριες αντιδράσεις. Η απομεθυλίωση και η υδροξυλίωση στον φαινολικό της δακτύλιο, παράγει 3 δραστικούς μεταβολίτες με β-ανασταλτική δράση. Με βάση τις προκλινικές μελέτες, ο 4-υδροξυφαινολικός μεταβολίτης της είναι 13 περίπου φορές δραστικότερος της καρβεδιλόλης, όσον αφορά στη β-αναστολή. Σε σύγκριση με την καρβεδιλόλη, οι τρεις δραστικοί μεταβολίτες εμφανίζουν ασθενή αγγειοδιασταλτική δράση. Στον άνθρωπο, οι συγκεντρώσεις τους είναι 10 φορές περίπου χαμηλότερες της συγκέντρωσης της μητρικής ουσίας. Επιπρόσθετα, δύο από τους υδροξυ-καρβαζολικούς μεταβολίτες της καρβεδιλόλης, είναι εξαιρετικά ισχυροί αντιοξειδωτικοί παράγοντες και εμφανίζουν 30 έως 80 φορές μεγαλύτερη δραστικότητα από εκείνη της καρβεδιλόλης.

Απομάκρυνση

Η μέση ημιπερίοδος απομάκρυνσης της καρβεδιλόλης, ανέρχεται σε περίπου 6 ώρες. Η κάθαρση του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 500-700ml/λεπτό περίπου. Η απομάκρυνση γίνεται κατ' εξοχήν δια της χολής, με κύρια οδό αποβολής εκείνη της δια των κοπράνων. Ένα ελάχιστο ποσό αποβάλλεται με τη μορφή διαφόρων μεταβολιτών από τους νεφρούς.

β. Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Κατά τη χρόνια αγωγή με καρβεδιλόλη, η αυτορρυθμιστική παροχή αίματος διατηρείται, ενώ η σπειραματική διήθηση παραμένει αμετάβλητη.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη των επιπέδων στο πλάσμα συναρτήσκει του χρόνου, η ημιπερίοδος απομάκρυνσης και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σημαντικά.

Η νεφρική απομάκρυνση του αμετάβλητου φαρμάκου μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους είναι μέτριες.

Αρκετές ανοικτές μελέτες κατέδειξαν ότι, σε ασθενείς με νεφρική υπέρταση, η καρβεδιλόλη είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας. Τούτο ισχύει επίσης και για ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, για αιμοκαθαιρόμενους ή για λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η καρβεδιλόλη προκαλεί βαθμιαία πτώση της αρτηριακής πίεσης τόσο στις ημέρες όπου πραγματοποιείται αιμοκάθαρση όσο και στις ημέρες που δεν πραγματοποιείται αιμοκάθαρση, ενώ η αντιυπερτασική δράση είναι συγκρίσιμη με

εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Καθώς η καρβεδιλόλη δεν διέρχεται από την μεμβράνη της αιμοκάθαρσης (πιθανώς λόγω του υψηλού βαθμού σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος) η ουσία δεν απομακρύνεται κατά την αιμοκάθαρση.

Βάσει των αποτελεσμάτων συγκριτικών μελετών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συμπεραίνεται ότι η καρβεδιλόλη ήταν αποτελεσματικότερη και γινόταν καλύτερα ανεκτή από τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε κίρρωτικούς, η συστηματική διαθεσιμότητα της καρβεδιλόλης αυξάνεται κατά έως 80% περίπου, λόγω μείωσης κατά την πρώτη δίοδο. Συνεπώς η καρβεδιλόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με κλινικά έκδηλη ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η φαρμακοκινητική της καρβεδιλόλης δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Μια μελέτη σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς δεν έδειξε διαφορές στην εικόνα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Μια άλλη μελέτη που συμπεριλάμβανε ηλικιωμένους ασθενείς με στεφανιαία νόσο δεν έδειξε διαφορές όσον αφορά στα ανεπιθύμητα συμβάματα που αναφέρθηκαν.

Παιδιατρική χρήση

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε άτομα κάτω των 18 ετών είναι περιορισμένα.

Διαβητικοί ασθενείς

Σε υπερτασικούς ασθενείς με μη ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη, δεν ευρέθη καμία επίδραση της καρβεδιλόλης επί των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα υπό συνθήκες νηστείας ή μετά το φαγητό, των συγκεντρώσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A_{1c} ή της ανάγκης τροποποίησης της δόσης των αντιδιαβητικών παραγόντων.

Σε ασθενείς με μη ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη, η καρβεδιλόλη δεν επέφερε στατιστικώς σημαντική επίδραση στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Σε υπερτασικούς μη διαβητικούς ασθενείς με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (σύνδρομο X), η καρβεδιλόλη βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν σε υπερτασικούς ασθενείς με μη ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη.

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Σε μελέτες καρκινογένεσης επί αρουραίων και ποντικών, με αντίστοιχες δόσεις μέχρι 75mg/kg/ημέρα και 200mg/kg/ημέρα (38 έως 100 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [ΜΣΔΑ]), η καρβεδιλόλη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση.

Σε *in vitro* ή *in vivo* μελέτες επί θηλαστικών και μη ειδών, η καρβεδιλόλη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση.

Η χορήγηση καρβεδιλόλης σε εγκύους αρουραίους και σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 φορές την ΜΣΔΑ), είχε ως αποτέλεσμα διαταραχές στη γονιμότητα (χαμηλό αριθμό συννευρέσεων, μείωση του αριθμού των ωχρών σωματίων, των εμφυτεύσεων και των εμβρύων). Δόσεις > 60 mg/kg (> 30 φορές την ΜΣΔΑ) επέφεραν καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης και εξέλιξης του κυήματος. Παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα (αυξημένοι θάνατοι μετά την εμφύτευση του κυήματος), χωρίς όμως δυσπλασίες, σε αρουραίους και κουνέλια και σε δόσεις 200mg/kg/ημέρα και 75mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα (38 έως 100 φορές την ΜΣΔΑ).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

Δισκία 6,25mg: Lactose monohydrate, sucrose, povidone K25, crospovidone, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, iron oxide yellow (E172).

Δισκία 12,5mg: Lactose monohydrate, sucrose, povidone K25, crospovidone, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, iron oxide yellow (E172), iron oxide red(E172).

Δισκία 25mg: Lactose monohydrate, sucrose, povidone K25, crospovidone, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια Ζωής

36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Τα δισκία διατηρούνται σε μέρος ξηρό και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Η έκθεση των δισκίων στο φως, μπορεί να προκαλέσει τον αποχρωματισμό τους. Ως εκ τούτου συνιστάται όπως τα δισκία διατηρούνται στα κλειστά κουτιά τους.

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Κουτιά των 28 δισκίων (2 blister των 14 δισκίων).

Για τις συσκευασίες των 6,25mg και 12,5mg:

Κουτιά των 98 δισκίων (2 blister των 14 δισκίων - νοσοκομειακή συσκευασία)

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία 6,25mg: 25243/30-10-2006

Δισκία 12,5mg: 25244/30-10-2006

Δισκία 25mg: 25245/30-10-2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία 6,25mg: 33101/30-5-2005

Δισκία 12,5mg: 33102/30-5-2005

Δισκία 25mg: 33103/30-5-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18-8-2010