

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carvedilol Hexal 3,125 mg tabletit
Carvedilol Hexal 6,25 mg tabletit
Carvedilol Hexal 12,5 mg tabletit
Carvedilol Hexal 25 mg tabletit
Carvedilol Hexal 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3,125 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 61,85 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 6,25 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 58,71 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 52,73 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 25 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 105,93 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 50 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää 211,85 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

- 3,125 mg:* Vaaleanpunainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C1.
- 6,25 mg:* Keltainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C2.
- 12,5 mg:* Tumman vaaleanpunainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C3.
- 25 mg:* Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C4.
- 50 mg:* Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä

C5.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertensio
- Krooninen stabiili angina pectoris
- Keskivaikean ja vaikean stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan lisähoito yhdessä tavanomaisen hoidon kanssa (kuten ACE:n estäjien ja diureettien kanssa, digitaalisen kanssa tai ilman).

Huom. (jos valmistetta käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon):
Karvedilolihoitoon saa aloittaa vain, jos potilaan tila on stabilisoitu tavanomaisella sydämen vajaatoiminnan perushoidolla eli käytössä olevan tavanomaisen hoidon annos on ollut vakaa vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoitoon aloittamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Carvedilol Hexal on saatavana viitenä vahvuutena: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg ja 50 mg.

Verenpainetauti

Karvedilolia voidaan käyttää verenpainetaudin hoitoon yksinään tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, erityisesti tiatsididiureettien kanssa. Annostelua kerran vuorokaudessa suositellaan. Suurin suositeltu kerta-annos on 25 mg ja vuorokausiannos 50 mg.

Aikuiset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarpeen mukaan annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Vanhukset: Suositeltava aloitusannos verenpainetaudissa on 12,5 mg kerran vuorokaudessa, joka voi riittää myös jatkohoidoksi. Jos tällä annoksella ei kuitenkaan saavuteta riittävää hoitovastetta, annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen, kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen stabiili angina pectoris

Karvediloli sopii kroonisen stabiilin angina pectoriksen, oireettoman sydänlihaskemian, epästabiliin angina pectoriksen ja iskeemiseen sydänsairauteen liittyvän vasemman kammion toimintahäiriön hoitoon. Annostelua kahdesti vuorokaudessa suositellaan.

Aikuiset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tarpeen mukaan annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen, kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 mg jaettuna osa-annoksiin (kahdesti vuorokaudessa).

Vanhukset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on suurin suositeltu vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia voidaan käyttää tavanomaisen hoidon ohessa (diureetit, ACE:n estäjät/angiotensiini II -antagonistit, digitalis ja/tai vasodilataattorit). Potilaan tilan on oltava kliinisesti stabiili (ei muutosta NYHA-luokassa, ei sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan vuoksi) eikä perushoidossa ole saanut tapahtua muutoksia karvedilolihoitoa edeltävien 4 viikon aikana. Lisäksi potilaalla on oltava pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio, syketaajuus yli 50/min ja systolinen verenpaine yli 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Annostus on yksilöllinen. Hoito suositellaan aina aloitettavaksi pienellä annoksella (3,125 mg kahdesti vuorokaudessa). Sopiva annostaso valitaan suurentamalla annosta asteittain potilaan tilaa huolellisesti seuraten.

Diureettien, ACE:n estäjien/angiotensiini II -antagonistien, digitaliksen ja/tai vasodilataattorien annokset pitää vakiinnuttaa ennen karvedilolihoitoa aloittamista.

Aloitussuositus on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos tämä annos on hyvin siedetty, karvediloliannosta voidaan nostaa kahden viikon välein tai harvemmin, ensin 6,25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, sitten 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja sitten 25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annos suositellaan nostettavaksi korkeimmalle potilaan sietämälle tasolle.

Suurin suositeltava annos on 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa alle 85 kg painaville potilaille ja 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yli 85 kg painaville potilaille. Kun annosta suurennetaan 50 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, se on tehtävä varoen ja potilasta on seurattava tarkoin.

Sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevää pahenemista voi esiintyä hoidon alussa tai annoksen suurentamisen seurauksena. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai jotka käyttävät suuria diureettiannoksia. Tämän takia hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää, mutta annosta ei pidä suurentaa. Lääkärin/kardiologin on seurattava potilaan tilaa kahden tunnin ajan hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Aina ennen annoksen nostamista tulee suorittaa tutkimukset (esim. munuaistoiminta, paino, verenpaine, sydämen syketaajuus ja rytmi) mahdollisesta sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta tai liiallisesta vasodilataatiosta johtuvien oireiden havaitsemiseksi. Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteen kertyminen hoidetaan lisäämällä diureettiannosta, eikä karvedilolin annosta pidä suurentaa, ennen kuin potilaan tila vakiintuu. Jos potilaalla ilmenee bradykardiaa tai eteis-kammiojohtumisaajan pidentymistä, digoksiinipitoisuutta on ensin seurattava.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai väliaikaisesti keskeyttää karvedilolihoito. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein onnistuneesti jatkaa.

Munuaistoimintaa ja trombosyytti- ja glukoosiarvoja (tyypin 2 diabetes ja/tai tyypin 1 diabetes) on seurattava säännöllisesti annostitrauksen aikana. Annostitrauksen jälkeen seurantatiheyttä voidaan kuitenkin harventaa.

Jos karvedilolihoito keskeytetään yhtä viikkoa pidemmäksi ajaksi, hoito suositellaan aloitettavaksi uudelleen annoksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa ja annosta suurennetaan vähitellen edellä mainitun suosituksen mukaan. Jos karvedilolihoito keskeytetään pidemmäksi ajaksi kuin kahdeksi viikoksi, hoito suositellaan aloitettavaksi uudelleen annostuksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan ja annosta muutetaan jälleen yksilöllisesti vähitellen edellä mainitun suosituksen mukaan.

Annostus potilaille, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta

Annos tulee määrittää kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti, mutta farmakokineettisten parametrien mukaan ei ole todisteita siitä, että karvediloliannoksen muuttaminen olisi tarpeen eriasteisten munuaissairauksien yhteydessä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Karvediloli on vasta-aiheinen, jos potilaalla on kliinisesti ilmeinen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Karvedilolin turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tästä syystä karvedilolin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. myös kohta 5.2).

Iäkkäät

Vanhukset voivat olla herkempiä karvedilolin vaikutuksille, joten heitä tulee seurata tarkemmin.

Kuten muidenkin beetasalpaajien kohdalla ja erityisesti sepelvaltimotautipotilailla, karvedilolihoiton lopettaminen tulee tehdä asteittain (ks. kohta 4.4).

– Essentiaalisen hypertension yhteydessä

Hoidon alussa karvedilolia suositellaan 12,5 mg vuorokaudessa myös iäkkäille potilaille. Tätä annostusta käytettäessä osalla potilaista on saavutettu riittävä verenpaineen aleneminen jopa pitkäaikaishoidossa. Jos vaste ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa 14 vuorokauden välein tai harvemmin enimmäisannokseen (25 mg kerta-annos tai 50 mg enimmäisvuorokausiannos karvedilolia).

– Kroonisen stabiilin angina pectoriksen yhteydessä

Iäkkäillä potilailla karvediloliannostusta 25 mg kahdesti vuorokaudessa ei saa ylittää.

Antotapa

On suositeltavaa ottaa karvediloli aterioiden yhteydessä, jotta karvediloli imeytyy hitaammin (vähentää mahdollisesti ortostaattisia vaikutuksia). Karvedilolihoito on yleensä pitkäaikaista, eikä hoitoa saa – jos mahdollista – lopettaa äkillisesti, vaan annosta on pienennettävä vähitellen 1–2 viikon aikana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys karvedilolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Epävakaa/kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV), joka vaatii laskimoon annettavaa inotrooppista hoitoa
- Astma tai muut hengitystiesairaudet, joihin liittyy bronkospasmia (esim. keuhkohtaumatauti)
- Akuutti keuhkoembolia
- Kliinisesti ilmeinen maksan toimintahäiriö
- Prinzmetalin angina
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalla ole pysyvää tahdistinta)
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min)
- Sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien SA-katkokset)
- Kardiogeeninen sokki
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg)
- Metabolinen asidoosi
- Keuhkosydänsairaus (cor pulmonale)
- Hoitamaton feokromosytooma
- Samanaikainen laskimoon annettava verapamiili-, diltiatseemi- tai muu rytmihäiriölääkehoito (ks. kohta 4.5)
- Samanaikainen hoito MAO:n estäjällä (lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä) (ks. kohta 4.5)
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension yhteydessä karvedilolia voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa, etenkin tiatsididiureettien kanssa. Jos potilas on saanut (esi)hoitoa diureeteilla, kyseinen hoito on suositeltavaa lopettaa – jos mahdollista – vähän ennen karvedilolihoitoa mahdollisen liiallisen verenpaineen alenemisen välttämiseksi.

Kliininen kokemus on riittämätöntä, minkä takia karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on labiili tai sekundaarinen hypertensio, täydellinen haarakatkos, alttius verenpaineen alenemiselle asennon muutoksen yhteydessä (ortostaasi), akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti merkittävä sydämen läpän tai ulosvirtauskanavan muutos tai loppuvaiheen ääreisvaltimoverenkierron häiriö tai jos potilas käyttää samanaikaisesti α_1 -reseptoriantagonistia tai α_2 -reseptoriantagonistia.

Jos karvedilolia ja klonidiinia annetaan samanaikaisesti perustelluissa poikkeustapauksissa, klonidiiniannosta voidaan pienentää vähitellen vain, jos karvedilolihoito on päättynyt muutamaa päivää aiemmin.

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Yleisesti ottaen karvedilolia on käytettävä aina tavanomaisen sydämen vajaatoiminnan hoidon eli diureettien, digitaliksen, ACE:n estäjien ja/tai muiden vasodilataattorien lisänä. Karvedilolihoitoon saa aloittaa vain, jos potilaan tila on stabilisoitu tavanomaisella sydämen vajaatoiminnan perushoidolla eli käytössä olevan tavanomaisen hoidon annos on ollut vakaa vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoitoa aloittamista.

Verenpaine voi alentua voimakkaasti ensimmäisen karvediloliannoksen jälkeen sekä annoksen suurentamisen jälkeen ja etenkin, jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka > III), natrium- ja/tai nestevajae (esim. suuriannoksinen diureettihoito), mutta myös iäkkäillä potilailla (≥ 70 -vuotiailla) tai jos verenpaine on lähtötilanteessa matala (esim. systolinen < 100 mmHg). Tästä syystä lääkärin on seurattava näitä potilaita noin kahden tunnin ajan ensimmäisen karvediloliannoksen jälkeen sekä annoksen suurentamisen jälkeen hypotensiivisen reaktion valvomattoman ilmaantumisen välttämiseksi.

Jos potilaalla on (kongestiivinen) sydämen vajaatoiminta, karvediloliannoksen titraamisen aikana voi esiintyä sydämen vajaatoiminnan pahenemista tai nesteretenttiota. Jos näitä oireita ilmenee, diureettiannosta on suurennettava karvediloliannosta suurentamatta ennen kuin kliininen stabilisaatio on saavutettu. Joskus voi kuitenkin olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai harvinaisissa tapauksissa tauottaa karvedilolihoito. Tämä ei estä karvediloliannoksen myöhempää onnistunutta titrausta. Eteis-kammiojohtumiseen liittyvien haittatapahtumien takia karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos.

Molemmat aineet hidastavat eteis-kammiojohtumista, minkä takia erityinen varovaisuus on tarpeen karvedilolin ja sydänglykosidien samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.5).

Munuaistoiminta kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla

Karvedilolihoitoa aikana sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg) sekä iskeeminen sydänsairaus ja yleistynyt ateroskleroosi, diffuusi verisuonisairaus tai munuaissairaus, voi esiintyä munuaistoiminnan heikkenemistä, joka on yleensä korjautuvaa. Munuaisfunktiota on siis seurattava karvedilolin annostitrauksen aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla näitä riskitekijöitä on. Jos munuaisfunktio huononee, karvedilolin annosta on pienennettävä tai tarvittaessa hoito on lopetettava.

Vasemman kammion toimintahäiriö sydäninfarktin jälkeen

Ennen karvedilolihoitoa aloittamista potilaan kliinisen tilan on oltava vakaa ja hänen on tullut saada ACE:n estäjää vähintään edeltävien 48 tunnin ajan. ACE:n estäjäannoksen on täytyntä olla vakaa vähintään edeltävien 24 tunnin ajan.

Koska kokemusta karvedilolin kliinisestä käytöstä epästabiliin angina pectoriksen yhteydessä on vähän, näiden oireiden yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

Keuhkoahdistauti

Jos potilas on altis bronkospasmille, hengitysteiden virtausvastuksen mahdollinen suureneminen saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia. Näin ollen karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on hengitystiesairaus, johon liittyy bronkospasmia (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Karvedilolia on käytettävä varoen diabetespotilailla, sillä veren glukoosimääritysten tulokset voivat heikentyä tai akuutin hypoglykemian varhaiset varoitusmerkit tai oireet saattavat peittyä tai lieventyä. Tämän vuoksi veren glukoosipitoisuus on määritettävä rutiininomaisesti hoidon alussa ja karvediloliannostuksen muuttamisen yhteydessä kyseisillä potilailla. Diabeteslääkitystä on ehkä muutettava tarvittaessa.

Veren glukoosipitoisuutta on seurattava tarkasti myös tiukan paaston jälkeen (ks. kohta 4.5).

Beetasalpaajat voivat lisätä insuliiniresistenssiä ja peittää hypoglykemian oireita. Toisaalta lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että vasodilatoivilla beetasalpaajilla, kuten karvedilolilla, on suotuisampi vaikutus glukoosi- ja lipidiprofiiliin.

Ääreisverisuonisairaus ja Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ääreisverisuonisairaus (esim. Raynaud'n oireyhtymä), sillä beetasalpaajat saattavat laukaista valtimoinsuffisienssin oireet tai pahentaa niitä.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Karvediloli voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Anestesia ja suuret leikkaukset

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalle tehdään yleiskirurginen toimenpide, sillä karvedilolilla ja anestesia-aineilla voi olla haitallinen kumulatiivinen inotrooppinen vaikutus. Beetasalpaajat pienentävät rytmihäiriöiden riskiä anestesiassa mutta saattavat suurentaa hypotension riskiä. Tiettyjen anestesia-aineiden käytössä on näin ollen noudatettava varovaisuutta. Uudemmissa tutkimuksissa on kuitenkin saatu viitteitä beetasalpaajien hyödyistä perioperatiivisen sydänsairastavuuden ehkäisyssä ja kardiovaskulaaristen komplikaatioiden ilmaantuvuuden vähentämisessä.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos potilaan syketiheys pienenee alle 55 lyöntiin minuutissa, karvediloliannostusta on pienennettävä.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen, jos potilaalla on anamneesissa vakava yliherkkyysreaktio tai hän saa parhaillaan siedätyshoitoa, sillä beetasalpaajat voivat sekä suurentaa herkkyyttä allergeeneille että pahentaa anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Vaikeat ihoreaktiot

Karvedilolihoiton aikana on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita ihoreaktioita kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää (ks. myös kohta 4.8). Karvedilolihoito on lopettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy karvediloliin liittyvä vaikea ihoreaktio.

Psoriaasi

Jos potilaalla on anamneesissa beetasalpaajahoitoon liittyvä psoriaasi, karvedilolia saa käyttää vain riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

EKG:n ja verenpaineen huolellinen seuranta on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisia kalsiuminestäjiä tai muita rytmihäiriölääkkeitä.

Feokromosytooma

Feokromosytoomapotilailla alfasalpaajan käyttö on aloitettava ennen minkään beetasalpaajan käyttöä. Karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpaava farmakologinen vaikutus, mutta sen käytöstä tämän sairauden hoidossa ei ole kokemusta. Varovaisuus on siis tarpeen, jos karvedilolia annetaan potilaalle, jolla epäillään olevan feokromosytooma.

Prinzmetalnin angina (varianttiangina)

Ei-selektiiviset beetasalpaavat aineet voivat aiheuttaa rintakipua potilaille, joilla on Prinzmetalnin angina (ns. varianttiangina, käänteisangina). Karvedilolin käytöstä näillä potilailla ei ole kliinistä kokemusta, mutta sen α -salpaava vaikutus voi estää tällaiset oireet. Karvediloli on vasta-aiheinen, jos potilaalla on todettu Prinzmetalnin angina (ks. kohta 4.3). Varovaisuus on kuitenkin tarpeen, jos karvedilolia annetaan potilaalle, jolla epäillään olevan Prinzmetalnin angina.

Piilolinssit

Piilolinssien käyttäjien on otettava huomioon, että kyyneleritys saattaa vähentyä.

Hoidon lopetusoireet

Muiden beetasalpaajien tapaan karvedilolihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen kahden viikon kuluessa, esimerkiksi puolittamalla vuorokausiannos kolmen päivän välein. Tarvittaessa samanaikaisesti on aloitettava korvaushoito angina pectoriksen pahenemisen ehkäisemiseksi.

Potilaita, jotka ovat hitaita debrisoikiinin metaboloijia, on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen aikana.

Karvedilolilla on negatiivinen dromotrooppinen vaikutus, joten sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Karvedilolihoito on lopettava asteittain, kuten muidenkin beetasalpaajien käyttö. Tämä koskee etenkin sepelvaltimotautipotilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvedilolin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin substraatti että estäjä. P-glykoproteiinin kuljettamien lääkeaineiden biologinen hyötyosuus voi suurentua, jos samanaikaisesti annetaan karvedilolia. Lisäksi P-glykoproteiinin indusorit tai estäjät voivat vaikuttaa karvedilolin biologiseen hyötyosuuteen.

Digoksiini: Useissa terveillä tutkittavilla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa seerumin digoksiinipitoisuuden on osoitettu suurentuneen enimmillään 20 %. Miespotilailla havaittiin huomattavasti voimakkaampi vaikutus kuin naispotilailla. Tämän takia digoksiinipitoisuuksien seuraamista suositellaan karvedilolihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa (ks. kohta 4.4). Karvediloli ei vaikuta laskimoon annettavaan digoksiiniin.

Siklosporiini: Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat oraalista siklosporiinia, havaittiin plasman siklosporiinipitoisuuksien nousua sen jälkeen kun karvedilolihoito oli aloitettu. Näyttää siltä, että karvediloli lisää oraalisesta siklosporiinin hyötyosuutta noin 10–20 %:lla. Siklosporiinin terapeuttisen pitoisuuden säilyttämiseksi ennaltaan siklosporiiniannosta oli tarpeen vähentää keskimäärin 10–20 %. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta siihen liittyy P-glykoproteiinin toiminnan estyminen suolistossa. Siklosporiinipitoisuuksien huomattavan yksilöllisen vaihtelun vuoksi siklosporiinipitoisuutta suositellaan seurattavaksi karvedilolilääkityksen aloittamisen jälkeen, ja siklosporiiniannosta on tarpeen mukaan muutettava. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus karvedilolin farmakokinetiikkaan

Sekä CYP2D6- ja CYP2C9-toiminnan estäjät että indusorit voivat vaikuttaa stereoselektiivisesti karvedilolin systeemiseen ja/tai presysteemiseen metaboliaan, jolloin plasman R- tai S-karvedilolipitoisuudet suurenevat tai pienenevät (ks. kohta 5.2). Alla luetellaan joitakin potilailla tai terveillä henkilöillä todettuja esimerkkejä. Luettelo ei ole täysin kattava.

Simetidiini: Simetidiini, hydralatsiini ja alkoholi voivat suurentaa karvedilolin systeemistä hyötyosuutta, sillä ne vähentävät maksametaboliaa estämällä entsyymitoimintaa. Näin ollen potilaiden tarkka seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Rifampisiini: Tutkimuksessa 12 tutkittavalla altistuminen karvedilolille väheni noin 60 % rifampisiinin samanaikaisen annon yhteydessä ja karvedilolin vaikutus systoliseen verenpaineeseen heikkeni. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta syynä saattaa olla rifampisiinin indusoima P-glykoproteiinitoiminta suolessa. Beetasalpauksen tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilas käyttää karvedilolia ja rifampisiinia.

Amiodaroni: Ihmisen maksan mikrosomeilla tehty *in vitro* -tutkimus osoitti, että amiodaroni ja desetyyliamiodaroni estivät R- ja S-karvedilolin oksidaatiota. S-karvedilolin pienimmät pitoisuudet suurenevät karvedilolia ja amiodaronia samanaikaisesti käyttäneillä sydämen vajaatoimintapotilailla merkittävästi 2,2-kertaisesti verrattuna karvedilolia monoterapiana käyttäneisiin potilaisiin. Vaikutus S-karvediloliin liittyi amiodaronin metaboliittiin, desetyyliamiodaroniin, joka on CYP2C9:n voimakas estäjä. Karvedilolia ja amiodaronia samanaikaisesti käyttävien potilaiden beetasalpauksivaikutusta suositellaan seurattavaksi.

Fluoksetiini ja paroksetiini: Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 10:llä sydämen vajaatoimintapotilaalla todettiin, että karvedilolin ja fluoksetiinin (voimakas CYP2D6-toiminnan estäjä) samanaikainen anto johti karvedilolin metabolian stereoselektiiviseen estoon ja suurensi R-enantiomeerin AUC-keskiarvoa 77 % ja S-enantiomeerin AUC-keskiarvoa tilastollisesti ei-merkittävästi 35 % lumehoitoryhmään verrattuna. Hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu eroja haittatapahtumissa, verenpaineessa eikä syketiheydessä.

Paroksetiin (voimakas CYP2D6:n estäjä) kerta-annoksen vaikutusta karvedilolin farmakokinetiikkaan tutkittiin 12 tutkittavalla suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen. Vaikka R- ja S-karvedilolin hyötyosuus suureni merkitsevästi, tutkittavilla ei havaittu kliinisiä vaikutuksia.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini tai tablettimuotoiset diabeteslääkkeet: Beetasalpaavat aineet voivat korostaa insuliinin ja tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden verensokeripitoisuuksia alentavaa vaikutusta. Hypoglykemian merkit ja oireet (etenkin takykardia) voivat peittyä tai lieventyä. Verensokeripitoisuuksien säännöllinen seuranta on siis suositeltavaa, jos potilas käyttää insuliinia tai tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä.

Sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet tai MAO:n estäjät: Reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan, guanfasiinin ja MAO:n estäjien (kuten moklobemidin tai feneltsiinin lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä) samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensiota ja/tai aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa. Vitaalitoimintojen seuranta on suositeltavaa.

Digoksiini: Beetasalpaajien ja digoksiinin yhteiskäyttö voi johtaa eteis-kammiojohtumisan additiiviseen pitenemiseen.

Verapamiilin tai diltiatseemin tyypiset kalsiumkanavan salpaajat, amiodaroni ja muut rytmihäiriölääkkeet: Yhteiskäyttö karvedilolin kanssa voi suurentaa eteis-kammiojohtumishäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4). Karvedilolin ja diltiatseemin samanaikaisessa käytössä on havaittu yksittäisiä johtumishäiriötapauksia, joihin on harvoin liittynyt hemodynaamikan heikkenemistä. Jos karvedilolia on käytettävä samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin tyypisten kalsiumkanavan salpaajien, amiodaronin tai muiden sydämen rytmihäiriölääkkeiden kanssa, suositellaan verenpaineen, syketiheyden ja sydämen rytmin (EKG) seurantaan kuten muidenkin beetasalpaavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Klonidiini: Klonidiinin, reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan tai guanfasiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpainetta alentavaa ja syketiheyttä hidastavaa vaikutusta. Kun beetasalpaajan ja klonidiinin yhdistelmähoito lopetetaan, beetasalpaajan käyttö on lopetettava ensin. Klonidiinin käyttö lopetetaan muutamaa päivää myöhemmin annosta asteittain pienentämällä.

Dihydropyridiinit: Dihydropyridiinejä (kuten amlodipiinia, felodipiiniä tai nifedipiiniä) ja karvedilolia saa antaa vain tarkassa valvonnassa, koska sydämen vajaatoimintaa ja vaikeaa hypotensiota on raportoitu.

Verenpainelääkkeet: Muiden beetasalpaajien tavoin karvediloli voi voimistaa muiden verenpainelääkkeiden (kuten α_1 -salpaajien) ja hypotensiivisiä haittatapahtumia mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. barbituraattien, fentiatsiinien, trisyklisten masennuslääkkeiden sekä vasodilataattorien ja alkoholin) vaikutusta.

Anestetit: Vitaalitoimintojen huolellinen seuranta anestesian aikana on suositeltavaa, sillä karvedilolilla, anestesia-aineilla ja narkoottisilla aineilla on synergistinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja beeta-adrenergiset salpaajien samanaikainen käyttö saattaa johtaa verenpaineen kohoamiseen ja täten vaikeuttaa verenpaineen säätelyä.

Keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit: Ei-sydänselektiiviset beetasalpaajat kumoavat keuhkoputkia laajentavien beeta-agonistien bronkodilatoivaa vaikutusta. Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Ergotamiini: Vasokonstriktion lisääntyminen.

Hermoston lihaskontraktilisuuden salpaajat: Hermoston lihaskontraktilisuuden voimistuminen.

Nitraatit: Hypotensiivisten vaikutusten lisääntyminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karvedilolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävää kliinistä kokemusta. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu riittävää tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Beetasalpaajat huonontavat istukan perfuusiota, mikä voi johtaa sikiökuolemaan tai lapsen syntymiseen epäkypsänä tai keskosena. Sikiöllä tai vastasyntyneellä voi esiintyä myös haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Vastasyntyneen sydän- ja keuhkokomplikaatoriski voi olla suurentunut postnataalikaudella. Tästä syystä karvedilolia ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt äidille oikeuta mahdollisesti koituvia riskejä sikiölle tai vastasyntyneelle. Beetasalpaajahoido on lopetettava 72–48 tuntia ennen laskettua aikaa. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyntä on seurattava ensimmäisten 48–72 elintunnin ajan.

Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että karvediloli tai sen metaboliitit erittyvät rotalla maitoon ja kumuloituvat siihen. Karvedilolin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu ihmisillä. Karvediloli on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä karvedilolihoiton jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia karvedilolin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Reaktiot vaihtelevat yksilöllisesti (esim. huimaus, väsymys), joten ajokyky, koneiden käyttökyky ja kyky työskennellä ilman riittävää tukea voi olla heikentynyt. Näin voi käydä etenkin hoidon alussa, annoksen suurentamisen jälkeen, valmisteen vaihdon jälkeen ja alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

(a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutusten yleisyys ei riipu annoksesta lukuun ottamatta huimausta, näköhäiriöitä ja bradykardiaa.

(b) Haittavaikutustaulukko

Karvedilolin käyttöön liittyvä haittavaikutusriski on samaa luokkaa kaikissa käyttöaiheissa. Poikkeukset mainitaan alakohdassa (c).

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon: Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukossa 1 on yhteenvedo avaintutkimuksissa karvedilolin käytön yhteydessä ilmoitetuista haittavaikutuksista seuraavissa käyttöaiheissa: krooninen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö sydäninfarktin jälkeen, hypertensio ja kroonisen angina pectoriksen pitkäaikaishoito.

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
<i>Infektiot</i>	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen
	Keuhkokuume	Yleinen
	Ylähengitystieinfektiot	Yleinen
	Virtsatieinfektiot	Yleinen
<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia	Yleinen
	Trombosytopenia	Harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys (allergiset reaktiot)	Hyvin harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Painonnousu	Yleinen
	Hyperkolesterolemia	Yleinen
	Veren glukoosipitoisuuden säätelymekanismien heikentyminen (hyperglykemia, hypoglykemia) diabetespotilailla	Yleinen
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Masentuneisuus, masentunut mieliala	Yleinen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Painajaiset	Melko harvinainen
	Aistiharhat	Melko harvinainen
	Sekavuus	Melko harvinainen
	Psykoosit	Hyvin harvinainen
<i>Hermosto</i>	Huimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Pyörytys, pyörtyminen	Yleinen
	Tuntohäiriöt	Melko harvinainen
<i>Silmät</i>	Näköhäiriöt	Yleinen
	Kyynelvuodon vähentyminen (silmien kuivuus)	Yleinen
	Silmä-ärsytys	Yleinen
<i>Sydän</i>	Sydämen vajaatoiminta	Hyvin yleinen
	Bradykardia	Yleinen
	Hypervolemia	Yleinen
	Nesteretentio	Yleinen
	Eteis-kammio katkos	Melko harvinainen
	Rasitusrintakipu	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
	Ääreisverenkiertohäiriöt (ääreisosien kylmyys, ahtauttava ääreisverisuonisairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n ilmiön paheneminen)	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hengenahdistus	Yleinen
	Keuhkopöhö	Yleinen
	Astma alttiilla potilailla	Yleinen

	Nenän tukkoisuus	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Melko harvinainen
	Suun kuivuus	Harvinainen
<i>Maksa ja sappi</i>	ALAT-, ASAT- ja GGT-arvon suureneminen	Hyvin harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Ihoreaktiot (esim. allerginen ihottuma, dermatiitti, nokkosihottuma, kutina, psoriaasia muistuttavat ja kyhmyiset ihomuutokset)	Melko harvinainen
	Vaikeat ihoreaktiot (esim. erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	Tuntematon
	Hiustenlähtö	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Raajakipu	Yleinen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Munuaisten vajaatoiminta ja poikkeava munuaistoiminta potilailla, joilla on yleistynyt verisuonitauti ja/tai munuaistauti	Yleinen
	Virtsaamishäiriöt	Yleinen
	Virtsainkontinenssi naisilla	Hyvin harvinainen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia	Hyvin yleinen
	Kipu	Yleinen
	Turvotus	Yleinen

(c) Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Huimaus, pyörtyminen, päänsärky ja voimattomuus ovat yleensä lieviä, ja niitä esiintyy todennäköisimmin hoidon alussa.

Jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sen pahenemista ja nesteen kertymistä saattaa esiintyä karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta on yleinen haittatapahtuma sekä lumelääkettä että karvedilolia saaneilla potilailla (14,5 %:lla lumelääkeryhmässä ja 15,4 %:lla karvediloliryhmässä, kun potilailla oli sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Reversiibeliä munuaistoiminnan heikkenemistä on havaittu karvedilolihoidon yhteydessä potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonitauti ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat aiheuttaa latentin diabeteksen manifestoitumista, diabeteksen pahenemista ja insuliinin vastavaikuttajahormonien toiminnan estymistä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa naisilla virtsainkontinenssia, joka häviää hoidon päätyttyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä vaikeaa hypotensiota, bradykardiaa ja sydämen vajaatoimintaa tai kehittyä kardiogeeninen sokki tai sydämenpysähdys. Myös hengitysvaikeudet, bronkospasmi, oksentelu, tajunnan häiriöt ja yleistyneet kouristuskohtaukset ovat mahdollisia.

Hoito

Yleisen tukihoidon lisäksi on seurattava vitaalitoimintoja ja korjattava ne, tarvittaessa tehohoito-olosuhteissa. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita mekaanista ventilaatiota.

Karvedilolin imeytymistä maha-suolikanavasta voidaan vähentää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja laksatiivia.

Potilas on asetettava selinmakuulle.

Liiallisen bradykardian hoitoon voidaan antaa 0,5 mg–2 mg atropiinia laskimoon. Jos potilaalla on hoitoresistentti bradykardia, on aloitettava tahdistinhoito.

Karvedilolin beetasalpaajavaikutusta voidaan vähentää annosriippuvaisesti antamalla sympatomimeettejä (esim. isoprenaliini, dobutamiini, orsiprenaliini tai adrenaliini) hitaasti laskimoon. Nämä annostellaan painon perusteella, ja vaikutus kumotaan tarvittaessa. Jos positiivinen inotrooppinen vaikutus on tarpeen, voidaan harkita fosfodiesteriinin estäjien kuten milrinonin käyttöä. Jos asianmukaista, voidaan antaa glukagonia (1–10 mg laskimoon), ja tämän jälkeen hoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa jatkuvana infuusiona (2–5 mg tunnissa).

Jos ääreisverisuonten vasodilataatio dominoi myrkytysprofiilia, on hyvä antaa norfenefriiniä tai noradrenaliinia ja seurata verenkiertoa jatkuvasti.

Bronkospasmin yhteydessä on annettava beetasympatomimeettejä (aerosolina tai laskimoon). Myös aminofylliinin anto hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon on mahdollista. Kouristuskohtausten yhteydessä suositellaan diatsepaamin tai klonatsepaamin antoa hitaana injektiona laskimoon.

Jos kyseessä on vaikea yliannostus, johon liittyy sokkioireita, elintoimintoja tukevaa hoitoa on jatkettava riittävän pitkään, ts. kunnes potilaan vointi on vakiintunut, sillä karvedilolin eliminaation puoliintumisaika todennäköisesti pitenee ja karvedilolia siirtyy syvemmistä tiloista muihin aitiioihin. Vastalääkehoidon kesto riippuu yliannostuksen vaikeusasteesta. Hoitotoimia on näin ollen jatkettava, kunnes potilaan tila on vakaa.

Karvedilolia ei voida poistaa dialyysillä, sillä vaikuttava aine ei poistu dialyysillä. Tämä johtunee siitä, että se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat, alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: CO7AG02

Vaikutusmekanismi

Karvediloli on vasodilatoiva, epäselektiivinen beetasalpaaja, joka vähentää ääreisverisuonivastusta selektiivisen alfa 1-reseptorisalpauksen kautta ja estää reniini-angiotensiinijärjestelmää epäselektiivisen beetasalpauksen kautta.. Plasman reniiniaktiivisuus vähenee, ja nesteen kertyminen on harvinaista.

Karvedilolilla ei ole omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta (ISA). Propranololin tapaan sillä on membraaneja stabiloivia ominaisuuksia.

Karvediloli on kahden stereoisomeerin rasemaatti. Eläinmalleissa molemmilla enantiomeereillä on havaittu alfa-adrenergisia reseptoreita salpaava ominaisuus. Epäselektiivinen, adrenergisia beeta₁- ja beeta₂-reseptoreita salpaava vaikutus on pääasiassa S(-)-enantiomeerin ominaisuus.

Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidanttivaikutukset on osoitettu eläinkokeissa *in vitro* ja *in vivo* sekä monissa ihmisolutyypeissä *in vitro*.

Karvediloli ei vaikuta HDL:n ja LDL:n suhteeseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Karvedilolia koskevat kliiniset tutkimukset tuottivat seuraavat tulokset:

Hypertensio

Karvediloli alentaa verenpainetta hypertensiopotilailla, mikä perustuu beetasalpauksen ja α_1 -välitteisen vasodilataation yhdistelmään. Hypertensiopotilaiden verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista perifeerisen vastuksen lisääntymistä, kuten on havaittu tapahtuvan pelkän beetasalpausvaikutuksen omaavilla lääkeaineilla. Sydämen syke hidastuu hieman. *Iskutilavuus ei muutu*. Munuaisten verenkierto ja toiminta pysyvät normaaleina, kuten myös ääreisverenkierto, joten beetasalpaajien usein aiheuttamaa raajojen kylmyyttä esiintyy harvoin. Hypertensiopotilailla karvediloli nostaa noradrenaliinin pitoisuutta plasmassa.

Sepelvaltimotauti

Angina pectoris -potilaiden pitkäaikaishoidossa karvedilolilla on havaittu iskemiaa vähentävä ja kipua lievittävä vaikutus. Hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli vähentää sydämen kammioiden esi- ja jälkikuormitusta.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Karvedilolilla on suotuisa vaikutus hemodynamiikkaan sekä vasemman kammion ejektiofraktioon ja kokoon vasemman kammion toimintahäiriöitä tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Karvediloli vähentää kuolleisuutta ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvaa sairaalahoidon tarvetta sydämen vajaatoimintapotilailla. Karvedilolin vaikutus on annosriippuvainen.

Laajassa, kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, kuolleisuutta koskevassa monikeskustutkimuksessa (COPERNICUS) 2 289 potilasta, joilla oli vaikea, stabiili, krooninen sydämen vajaatoiminta (iskeeminen tai ei-iskeeminen) ja jotka olivat jo saaneet optimoitua tavanomaista hoitoa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä, valinnaisesti digitaalista ja/tai vasodilataattoreita), satunnaistettiin saamaan joko karvedilolia (1 156 potilasta) tai lumetta (1 133 potilasta). Potilailla oli vasemman kammion systolinen toimintahäiriö ja keskimääräinen ejektiofraktio < 20 %. Yhden vuoden kokonaiskuolleisuus karvediloliryhmässä oli 12,8 % ja siten 35 % pienempi kuin lumeryhmässä (19,7 %; p = 0,00013). Potilaiden elossaoloon liittyvä hyöty karvedilolihoidon aikana ilmeni johdonmukaisesti kaikissa tutkituissa alapopulaatioissa, esim. suuren

riskin potilailla (ejektiofraktio < 20 %, useita uusia sairaalahoitojaksoja). Karvediloliryhmässä sydänperäisiä äkkikuolemia ilmeni 41 % vähemmän (5,3 %) kuin lumeryhmässä (8,9 %).

Kaikkia yhdistettyjä toissijaisia päätapahtumia, joita olivat *kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen sydämen vajaatoiminnan takia* (vähemmän 31 %), *kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen kardiovaskulaaristen syiden takia* (vähemmän 27 %) ja *mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen* (vähemmän 24 %), ilmeni merkitsevästi vähemmän karvediloliryhmässä kuin lumeryhmässä (kaikissa $p < 0,00004$).

Tutkimuksessa vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vähäisempää karvediloliryhmässä (39,0 %) kuin lumeryhmässä (45,4 %). Titrausvaiheenkaan aikana sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuus ei suurentunut karvediloliryhmässä lumeryhmään verrattuna.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Terveillä tutkittavilla 25 mg kapselin ottamisen jälkeen karvediloli imeytyi nopeasti, noin 1½ tunnin kuluessa (t_{max}), ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 21 mg/l. Suun kautta otettu karvediloli käy läpi huomattavan ensivaiheen metabolian, jonka jälkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli miespuolisilla tutkittavilla noin 25 %. Karvediloli on raseeminen seos, ja S(-)-enantiomeeri näyttää hajoavan nopeammin (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 15 %) kuin R(+)-enantiomeeri (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 31 %). R-karvedilolin huippupitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen verrattuna S-karvedilolin pitoisuuteen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on suolen kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin merkitys karvedilolin jakautumisessa on vahvistettu tutkittavilla myös *in vivo*.

Jakautuminen

Karvediloli on erittäin lipofiilinen ja sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 1,5–1,2 l/kg. Maksakirroosipotilailla jakautumistilavuus on suurempi.

Biotransformaatio

Ihmisillä karvediloli metaboloituu suurelta osin maksassa hapettumisen ja konjugaation kautta useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sappeen. Eläimillä on havaittu enterohepaattista kiertoa. Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkassa tuottavat kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetareseptoreita salpaavaa vaikutusta. Prekliinisten tutkimusten perusteella 4'-hydroksifenolimetaboliitti on beetasalpausvaikutukseltaan noin 13 kertaa karvedilolia potentimpi. Karvediloliin verrattuna näillä kolmella aktiivisella metaboliitilla on heikko vasodilatoiva vaikutus. Kolmen aktiivisen metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa matalammat kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidanteja, voimakkuudeltaan 30–80-kertaisia karvediloliin nähden.

Hitailla metaboloijilla aktiivisen komponentin vasodilatoiva vaikutus saattaa voimistua.

Farmakokineettiset tutkimukset ihmisellä ovat osoittaneet, että karvedilolin oksidatiivinen metabolia on stereoselektiivinen. Tulokset *in vitro* -tutkimuksesta viittasivat siihen, että oksidaatio- ja hydroksylaatioprosesseihin saattaa osallistua eri sytokromi P450 -entsyymejä, kuten CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 ja CYP1A2.

Tutkimukset terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla ovat osoittaneet, että R-enantiomeeri metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n välityksellä. S-enantiomeeri metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n ja CYP2C9:n välityksellä.

Geneettinen polymorfismi

Ihmisillä tehtyjen kliinisten farmakokineettisten tutkimusten tulokset osoittivat, että CYP2D6 on merkittävä tekijä R- ja S-karvedilolin metaboliassa. R- ja S-karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat näin ollen suuremmat, jos potilaalla on hidas metabolia. Tuloksista ei voida tehdä kliinistä merkitystä koskevia johtopäätöksiä.

Eliminaatio

Suun kautta annetun 50 mg:n karvedilolikerta-annoksen jälkeen noin 60 % annoksesta erittyi sappeen ja eliminoitui 11 vuorokauden kuluessa metaboliitteina ulosteeseen. Kerta-annoksen jälkeen vain noin 16 % erittyy virtsaan karvedilolin tai sen metaboliitteina. Alle 2 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena munuaisteitse. Tutkittaville infuusiona laskimoon annetun 12,5 mg:n annoksen jälkeen karvedilolin puhdistuma plasmasta oli noin 600 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika noin 2,5 tuntia.

Samoilla yksilöillä havaittiin, että 50 mg:n kapselin ottamisen jälkeinen eliminaation puoliintumisaika oli 6,5 tuntia, mikä vastaa kapselin imeytymisen puoliintumisaikaa. Kun valmiste otetaan suun kautta, S-karvedilolin kokonaispuhdistuma elimistöstä on noin kaksinkertainen R-karvediloliin verrattuna.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasman huippupitoisuuden (C_{max}) välillä on lineaarinen korrelaatio.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karvedilolin systeeminen hyötyosuus (AUC) suureni 6,8-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden maksa oli terve. Karvediloli on tästä syystä vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti ilmeinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on verenpainetauti ja munuaisten vajaatoiminta, ei ole todettu merkittäviä muutoksia karvedilolin AUC-arvoissa, eliminaation puoliintumisajassa eikä plasman huippupitoisuuksissa. Munuaisten kautta tapahtuva muuttumattoman vaikuttavan aineen eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoimintapotilailla; muutokset farmakokineettisissä parametreissa ovat kuitenkin pieniä. Munuaisten verenvirtauksen ja glomerulussuodatuksen itsesäätely pysyy muuttumattomana pitkäaikaisen karvedilolihoidon aikana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Karvedilolia ei voida poistaa dialyysillä, sillä se ei läpäise dialyysikalvoa (syynä todennäköisesti voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin).

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

24:llä japanilaisella sydämen vajaatoimintapotilaalla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että R- ja S-karvedilolin puhdistuma oli merkittävästi pienempi kuin arvioitu puhdistuma terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sydämen vajaatoiminta muuttaa huomattavasti R- ja S-karvedilolin farmakokinetiikkaa.

Pediatriset potilaat

Tutkimukset lapsilla ja nuorilla ovat osoittaneet, että painoon liittyvä puhdistuma on merkittävästi suurempi kuin aikuisilla.

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole merkittävää vaikutusta karvedilolin farmakokinetiikkaan hypertensiopotilailla. Iäkkäillä hypertensiopotilailla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin nuoremmilla potilailla. Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin myös iäkkäitä sepelvaltimotautiin sairastuneita potilaita, raportoiduissa haittatapahtumissa ei todettu eroja nuorempien ja iäkkäiden potilaiden välillä. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tavanomaisissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä karvedilolin mutageenisuudesta eikä tuumorigeenisuudesta.

Karvedilolin anto toksisina annoksina (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x ihmisen suurin suositusannos) aikuisille naarasrotille johti hedelmällisyyden heikentymiseen (paritteliuheyden harveneminen, keltarauhasten ja kohdun implantaatioiden väheneminen).

Karvedilolilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla ja kaniineilla. Kaniineilla todettiin kuitenkin alkiotoksisia vaikutuksia ja hedelmällisyyden heikentymistä käytettäessä annoksia, jotka eivät olleet emolle toksisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
krosopvidoni
povidoni K30
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

3,125 mg tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172).

6,25 mg tabletit sisältävät lisäksi keltaista rautaoksidia (E172).

12,5 mg tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Polyeteeni (PE-HD) pullot ja sulkimet: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Läpipainopakkaus (Al/PVC): Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyeteeni (PE/HD) pakkaukset ja sulkimet: 28, 30, 60, 100, 250 ja 500 tablettia

Läpipainopakkaus (Al/PVC): 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

3,125 mg: 17068
6,25 mg: 17069
12,5 mg: 17070
25 mg: 17071
50 mg: 17072

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.10.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.05.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.06.2020