

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardiol 12,5 mg tabletti

Cardiol 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg tai 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

12,5 mg: yksi tabletti sisältää 59,1 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 12,5 mg sakkaroosia.

25 mg: yksi tabletti sisältää 10 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 25 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

12,5 mg tabletti: vaaleanruskea, pyöreä tabletti (halkaisija noin 7 mm), jossa kaksipuolinen jakouurre sekä koodit H3 ja BM.

25 mg tabletti: valkoinen-vaaleankellertävä, pyöreä tabletti (halkaisija noin 7 mm), jossa kaksipuolinen jakouurre sekä koodit D5 ja BM.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti.

Angina pectoris.

Sydämen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Verenpainetauti

Lääke on suositeltavaa ottaa kerran päivässä. Karvedilolia voidaan käyttää verenpainetaudin hoitoon yksinään tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin, erityisesti tiatsididiureetteihin.

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 lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 50 mg joko kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen osa-annokseen.

Iäkkäät potilaat: 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 lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 50 mg joko kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen osa-annokseen.

Angina pectoris

Karvediloli sopii kroonisen stabiilin anginan, oireettoman sydänlihasiskemian, epästabiilin anginan ja

iskeemiseen sydänsairauteen liittyvän vasemman kammion dysfunktion hoitoon.

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 lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 100 mg jaettuna osa-annoksiin (kahdesti vuorokaudessa).

Iäkkäät potilaat: Kuten edellä, mutta korkein suositeltu enimmäisannos on 50 mg vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia voidaan antaa tavanomaisen lääkehoidon ohessa, mutta myös yksinään niille potilaille, jotka eivät siedä ACE:n estäjiä tai jotka eivät käytä muuta vajaatoimintalääkitystä. Annostus on yksilöllinen. Hoito suositellaan aina aloitettavaksi pienellä annoksella (3,125 mg kahdesti vuorokaudessa). Sopiva annostaso valitaan suurentamalla annosta asteittain potilaan tilaa huolellisesti seuraten.

Digitaliksen, diureettien ja ACE:n estäjien annokset pitää vakiinnuttaa ennen karvedilolihoitoa aloittamista.

Aloitusannos 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.

Lievässä ja keskivaikeassa sydämen vajaatoiminnassa suositeltu enimmäisannos alle 85 kg painavilla potilailla on 25 mg kahdesti vuorokaudessa ja yli 85 kg painavilla 50 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa suositeltu enimmäisannos on 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Hoidon alussa voi esiintyä vajaatoiminnan oireiden ohimenevää pahenemista. Tämän takia hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää. Ennen jokaista annoksen nostamista tulee suorittaa lääkärintarkastus mahdollisen sydämen vajaatoiminnan pahenemisen tai liiallisesta vasodilataatiosta johtuvien oireiden (hypotensio, nesteretentio) havaitsemiseksi. Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteen kertyminen hoidetaan lisäämällä diureettiannosta, eikä karvedilolin annosta pidä lisätä, ennen kuin potilaan tila vakiintuu. Joissakin tapauksissa on tarpeen pienentää karvediloliannosta tai väliaikaisesti keskeyttää hoito kokonaan. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein onnistuneesti jatkaa.

Jos karvedilolihoito keskeytetään pidemmäksi ajaksi kuin kahdeksi viikoksi, hoito suositellaan aloitettavaksi uudelleen annoksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa ja annosta nostetaan vähitellen edellä mainitun suosituksen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat: Karvedilolin tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaille ei ole riittävästi tietoa.

Antotapa

Tabletteja ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Kuitenkin sydämen vajaatoimintapotilaiden suositellaan ottavan karvedilolilääkityksensä ruoan yhteydessä, jolloin imeytyminen on hitaampaa ja ortostaattisen hypotension mahdollisuus pienenee.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Sydämen vajaatoimintaluokituksen NYHA IV -luokkaan kuuluva dekompenaatiossa oleva sydämen vajaatoiminta, joka vaatii intravenoosia inotrooppista hoitoa.

Astma tai bronkospasmitaipumus (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Kliinisesti merkittävä maksan toimintahäiriö.

Toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos.

Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min).
Kardiogeeninen sokki.
Sick sinus -oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkokset).
Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydämen vajaatoiminta

Liiallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hypotensiota hoidetaan aluksi pienentämällä diureettiannosta. Mikäli oireet edelleen jatkuvat, mahdollisen käytössä olevan ACE-estäjän annosta voidaan pienentää. Edelleen karvedilolin annosta voidaan vähentää tarpeen mukaan. Karvedilolin annosta ei lisätä uudelleen, ennen kuin vajaatoiminnan pahenemisesta tai vasodilataatiosta johtuvat oireet on saatu hallintaan.

Karvediloli saattaa peittää tai lieventää akuutin hypoglykemian oireita. Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi joskus esiintyä glukoositasapainon heikentymistä karvedilolin käytön yhteydessä. Tämän vuoksi karvedilolia saavia diabetespotilaita on valvottava huolellisesti mittaamalla säännöllisesti potilaan veren glukoosipitoisuutta ja muuttamalla tarvittaessa diabeteslääkitystä.

Karvedilolihoidon aikana on havaittu munuaisfunktion korjautuvaa huononemista niillä vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja yleinen ateroskleroosi ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisfunktio on seurattava karvedilolin annostituksen aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla näitä riskitekijöitä on. Jos munuaisfunktio merkittävästi huononee, karvedilolin annosta on pienennettävä.

Käytettäessä karvedilolia yhdessä digitaalisen kanssa on muistettava, että sekä digitaaliset että karvediloli pidentävät eteisen ja kammion välistä johtumisaikaa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Muut karvediloliin ja yleisesti beetasalpaajiin liittyvät varoitukset

Kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastavien henkilöiden, joilla ei ole oraalista eikä inhaloitavaa lääkitystä, ei pidä käyttää karvedilolia, mikäli saavutettu hyöty ei ylitä käytöstä aiheutuvia riskejä. Jos karvedilolia annetaan näille potilaille, heitä on tarkkailtava huolellisesti karvedilolihoitoa aloitettaessa sekä annostituksen aikana. Karvedilolin annosta on pienennettävä, mikäli hoidon aikana esiintyy merkkejä keuhkoputkien ahtautumisesta.

Karvediloli saattaa peittää tai lieventää akuutin hypoglykemian ja tyreotoksikoosin oireita. Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos syke hidastuu alle 55 lyöntiin minuutissa ja esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita, karvedilolin annosta on syytä pienentää.

Vaikka karvedilolin yhdistetty alfa- ja beetasalpaus voisivat olla edullisia feokromosytooman hoidossa, sen käytöstä tässä taudissa ei ole kokemusta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Tärkeitä farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia esiintyy muiden lääkkeiden (esim. digoksiinin, siklosporiinin, rifampisiinin, anestesia-aineiden, sydämen rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, ks. lisätietoja kohdasta 4.5, Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Piilolasit

Piilolasien käyttäjiä on muistutettava mahdollisesta vähentyneestä kyynelnesteen erittymisestä.

Prinzmetalini angiina

Epäselektiiviset beetasalpaajat voivat lisätä rintakipuja potilailla, joilla on Prinzmetalini angiina. Vaikka karvedilolin alfa-salpaava vaikutus saattaa estää taudin oireita, sen käytöstä tässä sairauudessa ei ole kokemusta. Varovaisuutta on siis noudatettava potilailla, joilla on tai epäillä olevan Prinzmetalini angina.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyyksireaktioita tai jotka ovat siedätysshoidossa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että yliherkkyyksireaktioiden vakavuusastetta.

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Karvedilolihoidon aikana on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia, kuten toksista epidermaalista nekrolyysia ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Karvedilolihoito pitää lopettaa pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu karvedilolihoitoon mahdollisesti liittyvä vaikea-asteinen ihon haittavaikutus.

Psoriasis

Beetasalpaajia psoriasispotilaille määrättäessä on noudatettava varovaisuutta, koska iho-oireet saattavat pahentua.

Ääreisverenkiertosairaudet ja Raynaud'n syndrooma

Koska karvediloli on vasodilatoiva beetasalpaaja, on ääreisverenkiertosairauksien paheneminen epätodennäköisempää kuin perinteisiä beetasalpaajia käytettäessä. Kliiniset kokemukset tällä potilasryhmällä ovat kuitenkin toistaiseksi vähäiset. Sama pätee myös Raynaud'n syndroomaa sairastaviin.

Karvedilolin, kuten muidenkaan beetasalpaajien, käyttöä ei pitäisi lopettaa yhtäkkiä. Tämä pätee erityisesti iskeemistä sydänsairautta sairastaviin potilaisiin. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen muutaman päivän kuluessa, esimerkiksi vähentämällä vuorokausiannos puoleen joka kolmas päivä.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinivajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset karvedilolin ja muiden lääkkeiden välillä voivat olla farmakokineettisiä (plasmapitoisuus) ja/tai farmakodynaamisia (farmakologinen vaikutus).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmetä imeytymisvaiheessa P-glykoproteiinin kautta, ja/tai metaboliavaiheessa CYP450-järjestelmän kautta.

Karvediloli vaikuttaa P-glykoproteiinin toimintaan sekä substraattina että inhibiittorina. Karvedilolin samanaikainen käyttö voi siksi lisätä P-glykoproteiinin kuljettamien lääkeaineiden biologista hyötyosuutta. Lisäksi P-glykoproteiinia indusoivat tai inhiboivat aineet voivat muuttaa karvedilolin biologista hyötyosuutta.

Sytokromi CYP2D6- ja CYP2C9-entsyymiä indusoivat tai inhiboivat aineet voivat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä voi johtaa R- ja S-karvedilolin suurentuneisiin tai pienentyneisiin plasmapitoisuuksiin.

Alla muutamia esimerkkejä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista:

Digoksiini: Joissakin terveillä tutkittavilla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa digoksiinialtistuksen on osoitettu suurentuneen enimmillään 20 %. Miespotilailla havaittiin huomattavasti voimakkaampi vaikutus kuin naispotilailla. Digoksiinipitoisuuksien seuraamista suositellaan karvedilolihoitoa aloitettaessa, muutettaessa tai lopetettaessa. Karvediloli ei

vaikuttanut laskimoon annettuun digoksiiniin.

Siklosporiini: Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat oraalista siklosporiinia, havaittiin siklosporiinipitoisuuksien nousua sen jälkeen kun karvedilolihoito oli aloitettu. Näyttää siltä, että karvediloli lisää altistumista oraaliseen siklosporiinille noin 10–20 %:lla. Siklosporiinin terapeuttisen pitoisuuden säilyttämiseksi ennaltaan siklosporiiniansiirto oli tarpeen vähentää keskimäärin 10–20 %. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta siihen liittynee karvedilolin aiheuttama P-glykoproteiinin estyminen suolistossa. Plasman siklosporiinipitoisuutta suositellaan siksi aina seurattavaksi karvedilolilääkityksen aloittamisen yhteydessä ja siklosporiiniansiirto on tarpeen mukaan muutettava. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa.

Rifampisiini: 12 terveellä tutkittavalla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annettu rifampisiini pienensi altistusta karvedilolille noin 60 %:lla ja karvedilolin vaikutuksen systoliseen verenpaineeseen havaittiin heikentyneen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta se saattaa aiheuttaa rifampisiinin P-glykoproteiinia suolistossa indusoivasta vaikutuksesta. Karvedilolia ja rifampisiinia samanaikaisesti käyttävien potilaiden beetasalpausvaikutusta on tarpeen seurata tarkoin.

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

Fluoksetiini ja paroksetiini: Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa (cross-over) tutkimuksessa, johon osallistui 10 sydämen vajaatoimintapotilasta, fluoksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen käyttö johti karvedilolimetabolian stereoselektiiviseen estymiseen. Verrattuna lumehoitoryhmään R(+)-enantiomeerin AUC suureni keskimäärin 77 % ja S(-)-enantiomeerin AUC suureni ei-tilastollisesti 35 %. Haittatapahtumissa, verenpaineessa tai sydämen syketiheydessä ei kuitenkaan havaittu eroja hoitoryhmien välillä. Paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) kerta-annoksen vaikutusta karvediloliin tutkittiin 12 terveellä tutkittavalla suun kautta annettua kerta-annoksen jälkeen. Vaikka altistus R- ja S-karvedilolille suureni huomattavasti, näillä terveillä tutkittavilla ei havaittu kliinisiä vaikutuksia.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini tai oraaliset diabeteslääkkeet: Beetasalpaukseen vaikuttavat lääkeaineet voivat tehostaa insuliinin ja suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden vaikutusta. Hypoglykemian oireet voivat peittyä tai heikentyä (erityisesti takykardia). Potilaille, jotka käyttävät insuliinia tai oraalisia diabeteslääkkeitä, suositellaan verensokerin säännöllistä seuranta.

Katekoliamiinivajausta aiheuttavat lääkkeet: Potilaita, jotka ottavat beetasalpaajia samanaikaisesti katekoliamiineja vähentävien lääkkeiden kanssa (esim. reserpiini ja monoamino-oksidaasin estäjät) on seurattava tarkasti hypotension ja/tai vaikean bradykardian varalta.

Digoksiini: Beetasalpaajien ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi johtaa AV-johtumisajan additiiviseen pidentymiseen.

Dihydropyridiineihin kuulumattomat kalsiumkanavan salpaajat, amiodaroni tai muut rytmihäiriölääkkeet: Nämä lääkkeet voivat karvediloliin yhdistettynä lisätä AV-johtumishäiriöiden riskiä. Karvedilolin ja diltiatseemin samanaikaisessa käytössä on havaittu yksittäisiä johtumishäiriötapauksia, joihin on harvoin liittynyt hemodynamiikan heikkenemistä. Muiden beetasalpaajien lääkeaineiden tavoin suun kautta otetun karvedilolin samanaikaisessa käytössä verapamiilin tai diltiatseemin tyypisten dihydropyridiineihin kuulumattomien kalsiumkanavan salpaajien, amiodaronin ja muiden sydämen rytmihäiriölääkkeiden kanssa suositellaan EKG:n ja

verenpaineen seuranta.

Klonidiini: Klonidiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpainetta alentavaa ja sydämen rytmiä hidastavaa vaikutusta. Kun beetasalpaajan ja klonidiinin yhdistelmähoito lopetetaan, beetasalpaajan käyttö on lopetettava ensin. Klonidiinin käyttö lopetetaan useita päiviä myöhemmin annosta asteittain pienentämällä.

Anesteetit: Karvedilolin ja anesteettien mahdolliset negatiiviset inotrooppiset ja hypotensiiviset yhteisvaikutukset on otettava huomioon anestesian yhteydessä.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet): Tulehduskipulääkkeiden ja beetasalpaajien yhdistelmähoito voi nostaa verenpainetta ja heikentää beetasalpaajien antihypertensiivista vaikutusta.

Keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit: Epäselektiiviset beetasalpaajat heikentävät beeta-agonistien keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta. Potilaiden tiivistä seuranta suositellaan näitä lääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Karvedilolia ei suositella käytettäväksi raskauden eikä imetyksen aikana.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä saattaa johtaa sikiökuolemaan sekä keskenmenoihin tai ennenaikaisiin synnytyksiin. Lisäksi sikiö tai vastasyntynyt saattavat saada beetasalpauksesta johtuvia haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa).

Vastasyntyneen riski saada sydän- ja keuhkokomplikaatioita on kohonnut.

Karvediloli ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon, minkä vuoksi karvedilolia saavien äitien ei pidä imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Joillakin henkilöillä voi huomiokyky heikentyä etenkin aloitettaessa ja muutettaessa lääkitystä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa karvedilolin ei tiedetä heikentävän ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Karvedilolin käyttöön liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus ei yleensä riipu annoksesta (poikkeuksena huimaus, näköhäiriöt ja bradykardia) eikä käyttöaiheesta (poikkeukset tästä esitetty tämän osion lopussa olevassa kappaleessa ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu karvedilolin käytön yhteydessä. Ilmaantuvuus on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$ – $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1000$ – $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$; hyvin harvinainen $< 1/10000$.

Infektiot

Yleinen: Bronkiitti, keuhkokuume, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Veri ja imukudos

Yleinen: Anemia

Harvinainen: Trombosytopenia

Hyvin harvinainen: Leukopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyys (allergiset reaktiot)

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Yleinen: Painon nousu, hyperkolesterolemia, verensokeritasapainon heikkeneminen (hyperglykemia, hypoglykemia) diabetes mellitus -potilailla

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, mielialan lasku

Melko harvinainen: Unihäiriöt

Hermosto

Hyvin yleinen: Huimaus ja päänsärky

Melko harvinainen: Presynkopee, synkopee, parestesiat

Silmät

Yleinen: Näköhäiriöt, vähentynyt kyynelnesteen erityys (kuivat silmät), silmänärsytys.

Sydän

Hyvin yleinen: Sydämen vajaatoiminta

Yleinen: Bradykardia, turvotus, hypervolemia, nesteiden kertyminen

Melko harvinainen: AV-katkos, angina pectoris

Verisuonisto

Hyvin yleinen: Hypotensio

Yleinen: Ortostaattinen (asentoon liittyvä) hypotensio, häiriöt ääreisverenkierrossa (kylmät raajat, ääreisverenkierron tauti, katkokävelyn paheneminen ja Raynaud'n oireyhtymä)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengenahdistus, keuhkoödeema, astma siihen taipuvaisilla potilailla.

Harvinainen: Nenän tukkoisuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: Kohonneet veren maksaentsyymipitoisuudet (ALAT, ASAT ja gamma GT)

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, kutina, psoriasis- ja lichen planus -tyyppisiä ihomuutoksia), alopesia

Hyvin harvinainen: Vaikea-asteiset ihoreaktiot (esim. erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Raajakipu

Munuaiset ja virtsatie

Yleinen: Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisfunktion häiriöt potilailla, joilla on diffuusi verisuonisairaus ja/tai heikentynyt munuaistoiminta, virtsaamishäiriöt

Hyvin harvinainen: Naisten virtsainkontinenssi

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: Erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Heikotus (uupumus)

Yleinen: Kipu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset huimaus, synkopee, päänsärky ja väsymys ovat yleensä voimakkuudeltaan lieviä ja ilmenevät etenkin hoidon alussa.

Sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta tai nesteen kertymistä voi ilmetä, kun sydämen vajaatoimintapotilaiden lääkennosta titrataan.

Karvedilolihoidon aikana on havaittu munuaisten toiminnan palautuvaa heikkenemistä niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja yleistynyt ateroskleroosi ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta.

Epäselektiiviset beetasalpaajat voivat myös heikentää sokerinsietoa, pahentaa diabetesta ja häiritä verensokerin tasapainoa tai muuttaa piilevän diabeteksen oireilevaksi, tai huonontaa jo diagnosoidun diabeteksen hoitotasapainoa.

Karvediloli voi aiheuttaa virtsainkontinenssia naisilla. Oire häviää yleensä kun lääkitys lopetetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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: Yliannostus voi aiheuttaa vakavaa hypotoniaa, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin ja sydämenpysähdyksen. Lisäksi voi esiintyä hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnantason heikkenemistä sekä kouristelua.

Hoito: Normaalien hoitotoimien lisäksi potilaan elintoimintoja on seurattava sekä tarvittaessa korjattava tehohoitoyksikössä. Seuraavia tukihaittoja voidaan käyttää:

Atropiini: 0,5–2 mg laskimoon (voimakkaan bradykardian hoitoon).

Glukagoni: aluksi 1–10 mg i.v., jonka jälkeen 2–5 mg/h pitkäaikaisena infuusiona (kardiovaskulaarisen toiminnan ylläpitämiseksi).

Sympatomimeettejä niiden tehon ja potilaan painon mukaisesti: dobutamiini, isoprenaliini tai adrenaliini.

Jos perifeerinen vasodilaatio on yliannostuksen dominoivana oireena, potilaalle on annettava noradrenaliinia tai etilefriiniä. Potilaan verenkierron tilaa on monitoroitava jatkuvasti.

Jos potilaalla on bradykardia, johon lääkehoito ei tehoa, on syytä aloittaa tahdistinhoito.

Bronkospasmin hoitoon potilaalle on annettava beetasympatomimeettejä (aerosolina tai myös laskimonsisäisesti, jos aerosolin teho ei ole riittävä) tai i.v. teofylliiniä. Jos potilaalla on kouristelua, voidaan antaa diatsepaamia hitaana i.v. injektiona.

Tärkeää! Jos kyseessä on vakava yliannostustapaus ja potilas on sokissa, tukihaittoja on jatkettava riittävän kauan, koska karvedilolin eliminaatio ja uudelleenjakautuminen ovat todennäköisesti normaalia hitaampia. Vastalääkityksen kesto on riippuvainen yliannoksen vakavuudesta; tukihaittoja on jatkettava, kunnes potilaan tila vakiintuu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkkeaineet, ATC-koodi C07AG02

Karvediloli on vasodilatoiva, ei-selektiivinen beetasalpaaja, jolla on antioksidantt ominaisuuksia. Vasodilataation on osoitettu välittyvän pääasiassa selektiivisen alfa₁-reseptorisalpauksen kautta.

Karvedilolin aiheuttama vasodilataatio vähentää perifeeristä vastusta ja beetasalpaus hillitsee reniini-angiotensiinijärjestelmää. 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.

Karvediloli on voimakas antioksidantti ja vapaiden happiradikaalien sieppaaja. Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidatiiviset vaikutukset on osoitettu eläinkokeissa *in vitro* ja *in vivo* sekä monissa ihmisolutyypeissä *in vitro*.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet karvedilolin aiheuttamien vasodilataation ja beetasalpauksen johtavan seuraaviin vaikutuksiin potilaissa:

Hypertensiotilaiden verenpaine laskee, mutta perifeerinen vastus ei lisääny, kuten on havaittu tapahtuvan pelkän beetasalpausvaikutuksen omaavilla lääkkeaineilla. Sydämen syke laskee lievästi. Munuaisten verenkierto ja toiminta säilyvät normaaleina, kuten myös ääreisverenkierto, joten beetasalpaajien usein aiheuttamaa raajojen kylmyyttä esiintyy harvoin.

Angina pectoris -potilaiden pitkäaikaishoidossa karvedilolin on havaittu vähentävän sydänlihaksen iskemiaa ja lievittävän kipuja. Hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli vähentää sekä sydämen kammion esi- että jälkikuormitusta. Karvedilolilla on suotuisa vaikutus hemodynamiikkaan sekä vasemman kammion ejektiofraktioon ja kokoon vasemman kammion dysfunktioita tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Karvediloli vähentää kuolleisuutta ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvaa sairaalahoidon tarvetta sydämen vajaatoimintapotilailla.

Karvedilolilla tehty laaja, plasebokontrolloitu ennustetutkimus (COPERNICUS, n = 2289) stabiilia, vaikeaoireista sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoitti, että karvedilolin lisääminen hoitoon ACE:n estäjän ja diureetin lisäksi vähensi erittäin merkittävästi kokonaiskuolleisuutta (plaseboryhmän 19,7 % :sta karvediloliryhmän 12,8 % :iin; p = 0,00013). Vuoden kestävä hoito säästi 70 ihmishenkeä tuhatta hoidettua potilasta kohden (NNT = 14). Äkkikuolemat vähenivät 41 % karvediloliryhmässä (4,2 % vs 7,8 %). Karvedilolihoito vähensi myös erittäin merkittävästi sairaalahoidon tarvetta. Plaseboryhmään verrattuna kokonaiskuolleisuus tai sairaalaan joutuminen, joko sydämen vajaatoiminnan tai kardiovaskulaaristen oireiden takia tai syystä riippumatta, väheni karvediloliryhmässä (lasku oli 31 %, 27 % ja 24 %; p < 0,00004). Tulokset olivat yhteneväiset riippumatta potilaiden iästä, sukupuolesta, vajaatoiminnan etiologiasta tai vaikeusasteesta.

Karvediloli ei vaikuta haitallisesti seerumin lipidiprofiiliin eikä elektrolyytteihin. HDL:n (high density lipoprotein) ja LDL:n (low density lipoprotein) suhde säilyy normaalina.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annostelun jälkeen karvediloli imeytyy nopeasti. Karvediloli on suoliston effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinilla on tärkeä rooli monen lääkeaineen biologisessa hyötyosuudessa. Tutkimuksissa, joissa koehenkilöinä on ollut terveitä vapaaehtoisia, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua. Karvedilolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 25 %. Annoksen ja plasman välinen suhde on lineaarinen. Debrisokiinia hitaasti hydroksyloivilla potilailla (Suomessa noin 6 % väestöstä) plasman karvedilolipitoisuudet nousevat jopa 2-3 kertaa suuremmiksi kuin nopeasti debrisokiinia metaboloivilla. Ruoka ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen, vaikka huippupitoisuus plasmassa saavutetaankin myöhemmin. Karvediloli on hyvin lipofiilinen yhdiste. Noin 98–99 % karvedilolista sitoutuu plasman proteiineihin. Sen jakautumistilavuus on noin 2 l/kg, maksakirroosipotilailla suurempi.

Biotransformaatio

Ihmisillä karvediloli metaboloituu suurelta osin maksassa hapettumisen ja konjugaation kautta useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sappeen. Eläimillä on havaittu metaboloitumattoman aineen enterohepaattista kiertoa.

Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkaassa 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. Metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa matalammat kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimetaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidanteja, voimakkuudeltaan 30–80-kertaisia karvediloliin nähden.

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 tehdyn kliinisen farmakokineettisen tutkimuksen 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 CYP2D6-metabolia. CYP2D6-genotyypin tärkeys R- ja S-karvedilolin farmakokinetiikan kannalta varmistettiin populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa, mutta muut tutkimukset eivät vahvistaneet tätä havaintoa. Tästä pääteltiin, että CYP2D6:n geneettisen polymorfismin kliininen merkitys saattaa olla vähäinen.

Eliminaatio

Suun kautta annetun 50 mg:n karvedilolikerta-annoksen jälkeen noin 60 % erittyi sappeen ja eliminoitui 11 vuorokauden kuluessa metaboliitteina ulosteeseen. Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen vain noin 16 % erittyi virtsaan karvedilolina tai sen metaboliitteina. Alle 2 % erittyi muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Terveille vapaaehtoisille infuusiona laskimoon annetun 12,5 mg:n annoksen jälkeen karvedilolin puhdistuma plasmasta on noin 600 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika on 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.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Karvedilolihoito ei vaikuta munuaisten verensaantiin eikä glomerulusfiltraatioon.

Potilailla, joilla on verenpainetauti ja munuaisten vajaatoimintaa, ei ole todettu merkittäviä muutoksia karvedilolin AUC-arvoissa, eliminaation puoliintumisajassa eikä plasman huippupitoisuuksissa. Munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoimintapotilailla; muutokset farmakokineettisissä parametreissa ovat kuitenkin pieniä.

Useat avoimet tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on tehokas renaalisen hypertension hoidossa myös munuaisensiirron jälkeen sekä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, tai jotka saavat hemodialyysihoidoa. Karvediloli laskee verenpainetta asteittain sekä dialyysipäivinä että dialyysihoidon välipäivinä. Antihypertensiivinen vaikutus on vastaava kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Todennäköisesti voimakkaan plasmaproteiineihin sitoutumisen vuoksi karvediloli ei läpäise dialyysikalvoa eikä siten poistu dialyysin aikana.

Hemodialyysipotilailla tehtyjen vertailevien tutkimusten tulosten perusteella on päätelty, että karvediloli on tehokkaampi ja paremmin siedetty kuin kalsiumkanavan salpaajat.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Karvediloli on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti todettu maksan toimintahäiriö. Kirroosipotilailla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus (AUC) karvedilolille suureni 6,8-kertaiseksi terveisiin tutkittaviin verrattuna.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

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

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole tilastollista merkitsevää 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.

Pediatrinen käyttö

Farmakokinetiikasta on rajallisesti tietoa alle 18-vuotiailla.

Diabetespotilaat

Tyypin 2 diabetesta (ei-insuliiniriippuva) sairastavilla hypertensiopotilailla karvedilolin ei ole havaittu vaikuttavan veren glukoosipitoisuuteen eikä glykoituneeseen hemoglobiiniin (HbA1c) paastolosuhteissa eikä ruokailun jälkeen. Diabeteslääkkeiden annoksia ei ole tarpeen muuttaa.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla karvedilolilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta glukoosirasituskoetulokseen. Karvediloli paransi insuliinierkkyyttä hypertensiopotilailla, joilla oli heikentynyt insuliinierkkyys (syndrooma X), mutta jotka eivät sairastaneet diabetesta. Samanlaisia tuloksia havaittiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla hypertensiopotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karvedilolilla ei ole havaittu karsinogeenisia vaikutuksia rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa, joissa on käytetty annoksia 75 mg/kg ja 200 mg/kg (38–100-kertaisia annoksia ihmisten maksimivuorokausiannoksiin nähden).

Karvediloli ei ole osoittautunut mutageeniseksi nisäkkäillä eikä muilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa *in vitro* tai *in vivo*.

Kun karvedilolia annettiin suuria annoksia tiineille rotille (≥ 200 mg/mg = ≥ 100 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä), ilmeni epäsuotuisia vaikutuksia tiineyteen ja hedelmällisyyteen. Sikiön fyysinen kasvu ja kehitys viivästyivät annettaessa annoksia ≥ 60 mg/kg (≥ 30 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä). Embryotoksisuutta (lisääntyneitä alkion kiinnittymisen jälkeisiä kuolemia) esiintyi, mutta epämuodostumia ei esiintynyt rotilla eikä kaneilla annoksilla 200 mg/kg ja 75 mg/kg tässä järjestyksessä (38–100 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

12,5 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, povidoni, krospovidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen (vedetön) piidioksidi. Väriaineina keltainen ja punainen rautaoksidi (E172).
25 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, povidoni, krospovidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen (vedetön) piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12,5 mg: 4 vuotta.
25 mg: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini), 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12,5 mg: 11868
25 mg: 11017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.7.1995 (12,5 mg), 9.8.1993 (25 mg)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2017