

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carveratio 6,25 mg tabletti
Carveratio 12,5 mg tabletti
Carveratio 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 6,25 mg, 12,5 mg tai 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 89 mg/86 mg/171 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

6,25 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "2". Toinen puoli on sileä.

12,5 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "3". Toinen puoli on sileä.

25 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "4". Toinen puoli on sileä.

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Krooninen, stabiili angina pectoris.

Keskivaikean tai vaikean stabiilin sydämen vajaatoiminnan lisähoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Carveratio-tableteista on saatavana kolmea eri vahvuutta: 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg.

Annostus

Essentiaalinen hypertensio

Karvedilolia voidaan käyttää hypertension hoitoon yksinään tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin, erityisesti tiatsididiureetteihin. Lääke on suositeltavaa ottaa kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltu kerta-annos on kuitenkin 25 mg ja suurin suositeltu vuorokausiannos on 50 mg.

Aikuiset

Suosittelu aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa asteittain

kahden viikon välein tai harvemmin.

Iäkkäät

Hypertension hoidossa suositeltu aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa, mikä voi riittää myös ylläpitoannokseksi. Jos hoitovaste on kuitenkin tätä annosta käytettäessä riittämätön, annosta voidaan suurentaa asteittain kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen, stabiili angina pectoris

Aikuiset

Suosittelua aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa asteittain kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 mg kahteen annokseen jaettuna (kahdesti vuorokaudessa).

Iäkkäät

Suosittelua aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa, joka on suurin suositeltu vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia käytetään keskivaikeissa tai vaikeissa sydämen vajaatoimintatapauksissa tavanomaisen diureetti-, ACE:n estäjä-, digitalis- ja/tai vasodilataattorihoidon lisänä. Potilaan kliinisen tilan on oltava vakaa (ei NYHA-luokituksen muutoksia eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitojaksoja) ja peruslääkityksen on täytynyt pysyä muuttumattomana vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoitoa aloittamista. Lisäksi potilaan vasemman kammion ejektiofraktion tulee olla pienentynyt ja sydämen syketiheyden tulee olla > 50 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen > 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Aloitusannos on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos potilas sietää aloitusannoksen hyvin, karvediloliannosta voidaan suurentaa kahden viikon välein tai harvemmin; ensin annokseen 6,25 mg kahdesti vuorokaudessa, myöhemmin annokseen 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ja lopulta annokseen 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos on suositeltavaa suurentaa suurimpaan potilaan sietämään annokseen.

Suosittelua enimmäisannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa alle 85 kg painaville potilaille ja 50 mg kahdesti vuorokaudessa yli 85 kg painaville potilaille, jos sydämen vajaatoiminta ei ole vaikea. Jos annos suurennetaan 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, varovaisuutta on noudatettava ja lääkärin on seurattava potilaan tilaa huolellisesti.

Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa sydämen vajaatoiminnan oireet voivat pahentua väliaikaisesti etenkin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai jotka käyttävät suuria diureettiannoksia. Hoidon keskeyttäminen ei yleensä tällöin ole tarpeen, mutta annosta ei saa suurentaa. Lääkärin/kardiologin on tarkkailtava potilasta karvedilolihoitoa aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Ennen annoksen suurentamista potilas on aina tutkittava sydämen vajaatoiminnan mahdollisten pahenemisoireiden tai liiallisen vasodilataation oireiden varalta (esim. munuaistoiminta, paino, verenpaine sekä sydämen syketiheys ja rytmi). Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteen kertyminen hoidetaan suurentamalla diureettiannosta, mutta karvediloliannosta ei saa suurentaa, ennen kuin potilaan tila on vakiintunut. Jos bradykardiaa ilmenee tai jos eteis-kammiojohtumisaika pitenee, on ensimmäiseksi määritettävä digoksiinin pitoisuus. Joskus voi olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai keskeyttää hoito väliaikaisesti. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan yleensä jatkaa.

Jos karvedilolihoito on keskeytetty yli kahdeksi viikoksi, se on aloitettava uudelleen annoksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa ja annosta on suurennettava asteittain edellä esitetyn suosituksen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on määritettävä potilaskohtaisesti, mutta farmakokineettisten tietojen perusteella karvediloliannoksen muuttaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Keskivaikea maksan toimintahäiriö
Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Pediatriset potilaat
Valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole kokemuksia.

Iäkkäät
Iäkkäät voivat olla muita herkempiä karvedilolin vaikutuksille, joten heitä on tarkkailtava huolellisemmin.

Muiden beetasalpaajien tavoin karvedilolinkin käyttö on lopetettava asteittain, etenkin, jos potilaalla on sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4).

Antotapa
Tabletteja ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on kuitenkin suositeltavaa ottaa karvedilolilääkitys aterian yhteydessä, jotta imeytyminen hidastuu ja ortostaattisen hypotension riski pienenee.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Epästabiili/dekompensoitu sydämen vajaatoiminta.
- Kliinisesti merkittävä maksan toimintahäiriö.
- Metabolinen asidoosi.
- Toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalle ole asennettu tahdistinta).
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min).
- Sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkokset).
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg).
- Kardiogeeninen sokki.
- Aiemmat bronkospasmit tai astma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karvediloliannoksen suurentamisvaiheessa voi ilmetä sydämen vajaatoiminnan pahenemista tai nesteiden kertymistä elimistöön. Jos tällaisia oireita esiintyy, on potilaan diureettiannosta suurennettava. Karvediloliannosta ei sen sijaan pidä suurentaa ennen kuin potilaan kliininen tila on jälleen vakaa. Joskus karvediloliannosta voidaan joutua pienentämään, tai joskus harvoin jopa hetkellisesti keskeyttämään karvedilolilääkitys kokonaan. Tällaiset tapaukset eivät kuitenkaan tarkoita ettei onnistunut karvedilolititus olisi myöhemmin mahdollinen. Karvedilolin ja digitaalisglykosidien yhteiskäytössä on syytä varovaisuuteen, sillä molemmat lääkkeet hidastavat eteis-kammiojohtumista.

Munuaistoiminta kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

Munuaistoiminnan ohimenevää heikentymistä on havaittu karvedilolihoitoa aikana kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta.

Akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö

Ennen karvedilolihoitoa aloittamista potilaan on oltava kliinisesti stabiili ja hänen on pitänyt saada ACE:n estäjähoitoa vähintään 48 edeltävän tunnin ajan. Lisäksi ACE:n estäjäannoksen on pitänyt pysyä samana vähintään karvedilolihoitoa aloitusta edeltävän 24 tunnin ajan.

Labili tai sekundaarinen hypertensio

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi karvedilolia ei pidä antaa labiilia tai sekundaarista hypertensiota sairastaville potilaille.

Ensimmäisen asteen sydänkatkos

Negatiivisen dromotrooppisen vaikutuksen vuoksi karvedilolin käytössä on syytä varovaisuuteen potilailla, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Karvedilolin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa keuhkohtaumatautipotilaita, joilla ilmenee bronkospasmeja ja jotka eivät saa suun kautta otettavaa tai sisäänhengitettävää lääkitystä. Tällaisille potilaille karvedilolia saa antaa ainoastaan, jos hoidosta saatavan hyödyn arvioidaan ylittävän siihen liittyviä riskejä.

Bronkospasmeihin taipuvaisilla potilailla voi ilmetä hengitysvaikeuksia mahdollisen hengitystievastuksen lisääntymisen vuoksi. Tällaisten potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti karvedilolihoitoa aloitettaessa sekä annosta suurennettaessa. Lisäksi karvediloliannosta on pienennettävä, jos potilaalla ilmenee minkäänlaisia bronkospasmeihin viittaavia oireita hoidon aikana.

Diabetes

Varovaisuuteen on syytä määrättäessä karvedilolia diabeetikoille, sillä karvediloli saattaa peittää tai vaimentaa akuutin hypoglykemian aiheuttamat varhaiset merkit ja oireet. Kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla diabeetikoilla karvediloli voi heikentää verensokeritasapainoa.

Perifeerinen verisuonisairaus

Karvedilolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on perifeerinen verisuonisairaus, sillä beetasalpaajat voivat laukaista tai pahentaa huonontuneen valtimoverenkierron aiheuttamia oireita.

Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolin käytössä on syytä varovaisuuteen potilailla, joilla on ääreisverenkiertoon liittyviä häiriöitä (esim. Raynaud'n oireyhtymä), sillä karvediloli saattaa pahentaa tällaisten sairauksien oireita.

Tyreotoksikoosi

Karvediloli voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

Anestesia ja suuret leikkaustoimenpiteet

Karvedilolin ja anestesia-aineiden negatiivisten inotrooppisten yhteisvaikutusten vuoksi varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joille ollaan tekemässä jokin yleiskirurginen toimenpide.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Karvedilolin annosta on pienennettävä, jos potilaan sydämen syketiheys harvenee alle 55 lyöntiin/min.

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava, jos karvedilolia annetaan potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyysreaktioita tai jotka saavat parhaillaan siedätyshoitoa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että anafylaktisten reaktioiden vakavuusastetta.

Psoriaasi

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt beetasalpaajahoitoon liittyvää psoriaasia, on karvedilolia määrättävä vasta huolellisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Huolellinen EKG:n ja verenpaineen seuranta on tarpeen potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät verapamiili- tai diltiatseemityyppisiä kalsiuminestäjiä tai muita rytmihäiriölääkkeitä (koskee etenkin amiodaronia).

Feokromosytooma

Jos potilaalla on feokromosytooma, on alfasalpaajahoito aloitettava ennen minkään beetasalpaajalääkityksen aloittamista. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpaavia ominaisuuksia, lääkkeen käytöstä feokromosytooman hoidossa ei ole kokemusta. Varovaisuuteen on siksi syytä määrättäessä karvedilolia potilaille, joilla epäillään olevan feokromosytooma.

Prinzmetalin angiina

Epäselektiiviset beetasalpaajat saattavat aiheuttaa rintakipuja Prinzmetalin angiinaa sairastavilla potilailla. Kliinistä kokemusta karvedilolin käytöstä tällaisten potilaiden hoidossa ei ole, mutta karvedilolin alfareseptoreita salpaavat ominaisuudet saattavat ennaltaehkäistä edellä mainittuja oireita. Varovaisuuteen on kuitenkin syytä, kun karvedilolia määrätään potilaille, joilla epäillään Prinzmetalin angiinaa.

Piilolinssit

Piilolinssien käyttäjien on muistettava, että lääkitys saattaa vähentää kyynelnesteen erittymistä.

Debrisokiinin metabolia

Jos debrisokiinin metabolia on potilaalla hidastunut, häntä on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 5.2).

Vieroitusoireet

Karvedilolin käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti. Tämä koskee etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavia potilaita. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen (kahden viikon kuluessa).

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin inhibiittori että substraatti. Siksi P-glykoproteiinin kuljettamien lääkkeiden biologinen hyötyosuus saattaa lisääntyä jos karvedilolia käytetään samanaikaisesti. Lisäksi karvedilolin biologinen hyötyosuus saattaa muuttua P-glykoproteiinin induktorien ja inhibiittorien vaikutuksesta.

Sekä CYP2D6:n ja CYP2C9:n induktorit, että inhibiittorit saattavat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä saattaa johtaa R- ja S-karvedilolin korkeampaan tai matalampaan plasmapitoisuuteen. Potilaita, jotka käyttävät CYP-entsyymejä indusoivia (esim. rifampisiini, karbamatsipiini ja barbituraatit) tai inhiboivia lääkkeitä (esim. paroksetiini, fluoksetiini, kinidiini, sinakalseetti, bupropioni, amiodaroni, tai flukonatsoli) on seurattava tarkoin karvedilolin samanaikaisen käytön yhteydessä, sillä seerumin karvedilolipitoisuudet saattavat pienentyä entsyymi-induktorien ja lisääntyä entsyymi-inhibiittoreiden vaikutuksesta. Joitakin potilailla tai terveillä vapaaehtoisilla havaittuja esimerkkejä on lueteltu alla, mutta luettelo ei ole tyhjentävä.

Sydän glykosidit: Digoksiinin pitoisuus kasvaa noin 15 % ja digitoksiinin 13 % hypertensiivisillä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti karvedilolia ja digoksiinia tai digitoksiinia. Sekä digoksiini että karvediloli hidastavat eteis-kammiojohtumista. Plasman digoksiinipitoisuuden seuranta suositellaan, kun karvedilolihoito aloitetaan, annosta muutetaan tai hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini: 12 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä tutkimuksessa rifampisiinin käyttö pienensi karvedilolin plasmapitoisuutta noin 70 %. Tämä johtui todennäköisesti P-glykoproteiinin induktiosta, mikä johti vähentyneeseen karvedilolin imeytymiseen suolesta.

Siklosporiini: Suun kautta otetun siklosporiinin plasmapitoisuudet kasvoivat karvedilolihoiton aloittamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa johon osallistui munuais- tai sydänsiirännäisen saaneita potilaita. Noin 30 % potilaista siklosporiinin annosta oli vähennettävä, jotta siklosporiinin

plasmapitoisuudet saatiin pidettyä terapeutisella alueella. Muilla annosta ei tarvinnut muuttaa. Siklosporiinin annosta vähennettiin näillä potilailla keskimäärin 20 %. Suuren yksilöiden välisten vaihteluiden vuoksi on suositeltavaa, että siklosporiinin pitoisuuksia seurataan huolellisesti karvedilolihoidon aloittamisen jälkeen ja siklosporiinin annos sovitaan tarpeen mukaan.

Amiodaroni: Amiodaroni vähensi S-karvedilolin puhdistumaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todennäköisesti estämällä CYP2C9:ää. R-karvedilolin keskimääräinen plasmapitoisuus ei muuttunut. S-karvedilolin pitoisuuden nousun seurauksena mahdollinen β -salpauksen lisääntymisen riski on olemassa.

Fluoksetiini: Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa johon osallistui 10 sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta fluoksetiin, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, samanaikainen käyttö johti karvedilolin metabolian stereoselektiiviseen estoon. Tämän seurauksena R(+)-enantiomeerin keskimääräinen AUC-arvo kasvoi 77 %. Haittavaikutuksissa, verenpaineessa tai sydämen syketaajudessa ei kuitenkaan huomattu eroa hoitoryhmien välillä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Lääkkeet, joilla on beetasalpausominaisuuksia, saattavat voimistaa insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta. Hypoglykemian oireet voivat peittyä tai heikentyä (erityisesti takykardia). Insuliinia tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käyttävien potilaiden veren glukoosipitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan.

Katekoliamiinivajausta aiheuttavat aineet: Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti aineita, joilla on beetareseptoreja salpaavia ominaisuuksia, sekä lääkettä, joka voi aiheuttaa katekoliamiinivarastojen tyhjenemistä (esim. reserpiini, guanetidiini, metyylidopa, guanfasiini ja monoamiinioksidaasin estäjät), on seurattava tarkoin hypotension ja/tai vaikean bradykardian merkkien varalta.

Digoksiini: Digoksiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa additiivisen eteis-kammio(AV)-johtumisajan pidentymisen.

Verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni ja muut rytmihäiriölääkkeet: Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö karvedilolin kanssa saattaa lisätä AV-johtumishäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4). Potilasta on seurattava huolellisesti myös käytettäessä karvedilolin kanssa samanaikaisesti joko ryhmän I rytmihäiriölääkettä tai amiodaronia (suun kautta). Bradykardiaa, sydämen pysähtymistä ja kammiovärinää on ilmoitettu esiintyneen pian beetasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet amiodaronia. Jos laskimoon annetaan samanaikaisesti ryhmän I A tai I C rytmihäiriölääkkeitä, seurauksena voi olla sydämen vajaatoiminta.

Klonidiini: Klonidiinin samanaikainen käyttö sellaisten aineiden kanssa, joilla on beetareseptoreita salpaavia ominaisuuksia, saattaa lisätä verenpainetta alentavaa ja syketiheyttä laskevaa vaikutusta. Kun klonidiinin ja aineiden, joilla on beetareseptoreja salpaavia ominaisuuksia, samanaikainen käyttö lopetetaan, beetareseptoreja salpaavan lääkkeen käyttö pitää lopettaa ensin. Klonidiinin käyttö voidaan lopettaa useita päiviä myöhemmin laskemalla annosta vähitellen.

Kalsiumkanavan salpaajat (ks. kohta 4.4): Johtumishäiriöitä (johon on harvoin liittynyt verenvirtauksen heikentymistä) on havaittu yksittäisissä tapauksissa kun karvedilolia on käytetty samanaikaisesti diltiatseemin kanssa. Kuten muillakin aineilla, joilla on beetareseptoreja salpaavia ominaisuuksia, EKG:n ja verenpaineen seuranta suositellaan jos karvedilolia käytetään samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisten kalsiumkanavan salpaajien kanssa. Dihydropyridiinin ja karvedilolin käyttöä pitää seurata tarkoin, sillä sydämen vajaatoimintaa ja vaikeaa hypotensiota on raportoitu.

Nitraatit: Hypotensiivisen vaikutuksen voimistuminen.

Verenpainelääkkeet: Kuten muutkin aineet, joilla on beetareseptoreita salpaavia ominaisuuksia, myös karvediloli voi voimistaa muiden samanaikaisesti käytettyjen verenpainetta alentavien lääkkeiden (kuten alfa₁-reseptoriantagonistien) tai sellaisten aineiden vaikutusta, joiden haittavaikutusprofiiliin kuuluu hypotensio, kuten barbituraatit, fentiatsiinit, trisykliset masennuslääkkeet, vasodilataattorit ja alkoholi.

Anesteetit: Karvedilolin ja anestesia-aineiden synergististen negatiivisten inotrooppisten ja verenpainetta laskevien vaikutusten vuoksi anestesian aikana suositellaan elintoimintojen tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet: Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja beeta-adrenergisten reseptorien salpaajien samanaikainen käyttö saattaa johtaa verenpaineen kohoamiseen ja heikompaan verenpaineen hallintaan.

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit: Karvedilolin verenpainetta laskeva vaikutus heikkenee nesteen ja natriumin kertymisen vuoksi.

Sympatomimeetit, joilla on alfa- tai beetamimeettisiä vaikutuksia: Käyttöön liittyy hypertension ja voimakkaan bradykardian riski.

Keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit: Ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat estävät keuhkoputkia laajentavien beetasalpaajien keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan.

Ergotamiini: Vasokonstriktio voimistuu.

Neuromuskulaariset salpaajat: Neuromuskulaarinen salpaus voimistuu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä kokemusta karvedilolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi.

Eläinkokeita liittyen tiineyden kuluun, alkioiden/sikiöiden kehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen ei ole tehty riittävästi (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

Karvedilolia ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta odotettavissa olevat hyödyt ylitä siitä mahdollisesti aiheutuvia riskejä.

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä voi johtaa sikiön kohtukuolemaan tai ennenaikaiseen syntymään. Myös sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi esiintyä. Vastasyntyneillä saattaa olla suurentunut sydän- ja keuhkokomplikaatioiden riski. Eläinkokeissa ei ole havaittu olennaisia, teratogeenisuuteen viittaavia merkkejä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että karvediloli ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Ei tiedetä, erittyykö karvediloli ihmisten rintamaitoon. Imetystä ei näin olle suositella karvedilolihoitoon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia karvedilolin mahdollisista vaikutuksista potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska yksilöllisesti vaihtelevat reaktiot (esim. huimaus, väsymys) ovat mahdolliset, lääkitys saattaa heikentää potilaan ajokykyä, hänen kykyään käyttää koneita sekä kykyään työskennellä epävakaa alustalla. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, aikaa juuri annoksen suurentamisen jälkeen sekä

tilanteita, joissa lääkevalmistetta joudutaan vaihtamaan tai potilas käyttää alkoholia lääkehoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten esiintymistiheys ei riipu annoskoosta, lukuun ottamatta huimausta, näköhäiriötä ja bradykardiaa.

b) Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Useimpien karvediloliin liittyvien haittavaikutusten riski on samansuuruinen riippumatta indikaatiosta. Poikkeukset tästä säännöstä on esitetty kohdassa c).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: 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).

Elinjärjestelmä	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 ($< 1/10\ 000$)
Infektiot		Bronkiitti, keuhkokuume, ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektio			
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia	Leukopenia
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys (allergiset reaktiot)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu, hyperkolesterolemia, verensokeritasapainon heikkeneminen (hyperglykemia, hypoglykemia) potilailla joilla on diabetes			
Psyykkiset häiriöt		Masennus, masentunut mieliala	Unihäiriöt, sekavuus		
Hermosto	Huimaus, päänsärky		Pyötymistä enteilevä olo, pyörtyminen, tuntohäiriöt		
Silmät		Näön heikkeneminen, vähentynyt kyynelnesteen erityys (silmien kuivuus), silmien ärsytys			
Sydän	Sydämen vajaatoiminta	Bradykardia, ödeema, hypervolemia, nesteyli-	Eteis-kammiokatkos, angina pectoris		

		kuormitus			
Verisuonisto	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio, ääreisverenkierron häiriöt (kylmät raajat, ääreisverenkierron sairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n oireyhtymän paheneminen)			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, keuhkoödeema, astma siihen taipuvaisilla potilailla		Nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ylävatsavaivat, vatsakipu		Suun kuivuminen	
Maksa ja sappi					Alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaatti-aminotransferaasi (ASAT) ja gammaglutamylitransferaasiarvojen (γ -GT) kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudos			Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, kutina, psoriaasin tai punajäkälän kaltaiset ihovauriot ja lisääntynyt hikoilu), hiustenlähtö		Vaikeat ihohaittavaikutukset (esim. erythema multiforme, Steves-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajojen kipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toimintahäiriöt potilailla, joilla on diffuusi verisuonisairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta,			Virtsanpidätyskyvyttömyys naisilla

		virtsaamishäiriöt			
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus (uupumus)	Kipu			

c) *Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset*

Huimaus, pyörtyminen, päänsärky ja astenia ovat yleensä luonteeltaan lieviä reaktioita, ja näitä esiintyy yleisimmin hoidon alkuvaiheessa.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja nesteen kertymistä elimistöön voi ilmetä karvediloliannoksen suurentamisvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminta on ollut yleisesti raportoitu haittatapahtuma sekä plasebo- että karvedilolihoitoa saaneiden ryhmissä (14,5 %:lla luumelääkettä saaneista ja 15,4 %:lla karvedilolia saaneista potilaista, joilla oli akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Munuaistoiminnan tilapäistä (korjautuvaa) heikentymistä on havaittu karvedilolihoiton yhteydessä kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla oli alhainen verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi versisuonisairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

β -salpaajien luokkaan kuuluvat lääkeaineet voivat laukaista piilevän diabeteksen, pahentaa jo olemassa olevan diabeteksen sekä estää verensokeritasapainon säätelyä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa virtsanpidätyskyvyttömyyttä naisilla. Tämä haittavaikutus menee ohi, kun lääkitys lopetetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 merkit

Karvedilolin yliannos voi aiheuttaa vakavan hypotension, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin tai sydämen pysähtymisen. Myös hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnan tason muutoksia ja yleistyneitä kouristuskohouksia voi esiintyä.

Hoito

Tavanomaisten elintoimintoja tukevien hoitotoimenpiteiden lisäksi vitaalitoimintoja on seurattava ja korjattava, ja potilaalle on tarvittaessa annettava tehohoitoa.

Atropiinia voidaan käyttää liiallisen bradykardian hoitoon. Kammiotoiminnan tukemiseksi suositellaan puolestaan laskimonsisäisen glukagonin tai sympatomimeettien (dobutamiinin,

isoprenaliinin) antoa. Jos positiivista inotrooppista vaikutusta tarvitaan, voidaan harkita fosfodiesteriäsiin estäjien (PDE) käyttöä. Jos myrkytysreaktion pääasiallisena oireena on perifeerinen vasodilataatio, on potilaalle annettava norfenefriiniä tai noradrenaliinia verenkiertotoimintaa jatkuvasti valvoen. Jos lääkkeitä ei ole apua bradykardian hoidossa, on aloitettava tahdistinhoito.

Bronkospasmiin hoitoon potilaalle annetaan beetasymptomimeettejä inhalaationa tai laskimoon, tai aminofylliiniä hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon. Jos potilaalla on kouristuksia, hänelle suositellaan annettavaksi diatsepaamia tai klonatsepaamia hitaana injektiona laskimoon. Karvediloli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Siksi sitä ei voida poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

Vaikeissa yliannostustapauksissa, joissa potilaalla ilmenee sokin oireita, tukihoidon on jatkettava tarpeeksi pitkään (eli kunnes potilaan tilanne on stabiloitunut), sillä näissä tapauksissa on odotettavissa, että karvedilolin eliminaatio ja uudelleen jakaantuminen syvistä kudoksista tapahtuvat tavallista hitaammin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Karvediloli on vasodilatoiva epäselektiivinen beetasalpaaja, joka vähentää perifeeristä verisuonivastusta salpaamalla selektiivisesti alfa₁-reseptoreita ja heikentää reniini-angiotensiinijärjestelmän vaikutusta salpaamalla epäselektiivisesti beetareseptoreita. Plasman reniiniaktiivisuus vähenee, ja nesteen kertyminen on harvinaista.

Karvedilolilla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA). Propranololin tavoin sillä on solukalvoja stabiloivia ominaisuuksia.

Karvediloli on kahden stereoisomeerin raseeminen seos. Eläinmalleissa molemmilla enantiomeereilla on havaittu alfa-adrenergisiä reseptoreita salpaava vaikutus. Epäselektiivinen beeta₁- ja beeta₂-adrenoreseptoreiden salpaus liittyy pääasiassa karvedilolin S(-)-enantiomeeriin.

Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidanttiset ominaisuudet on osoitettu eläinkokeissa *in vitro* ja *in vivo* sekä lukuisilla ihmisen solutyypeillä *in vitro*.

Hypertensiopotilailla verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista ääreisvastuksen voimistumista, kuten puhtaasti beetareseptoreita salpaavia aineita käytettäessä. Sydämen syketiheys hidastuu hiukan. Iskutlavuus säilyy ennallaan. Munuaisverenkierto ja munuaistoiminta pysyvät normaaleina. Myöskään ääreisverenkierto ei muutu, joten beetasalpaajien käytön yhteydessä usein esiintyvä raajojen kylmyys on harvinaista. Hypertensiopotilailla karvediloli suurentaa plasman noradrenaliinipitoisuutta.

Angina pectorista sairastavien potilaiden pitkäaikaishoidossa on havaittu, että karvedilolilla on iskemiaa vähentävä ja kipua lievittävä vaikutus. Hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli vähentää kammion esi- ja jälkikuormitusta. Vasemman kammion toimintahäiriötä tai sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karvediloli on vaikuttanut suotuisasti hemodynaamiikkaan sekä vasemman kammion ejektiofraktioon ja kokoon.

Karvedilolilla ei ole negatiivisia vaikutuksia seerumin lipidiprofiiliin eikä elektrolyytteihin. HDL-kolesterolin (high-density lipoprotein) ja LDL-kolesterolin (low-density lipoprotein) suhde säilyy ennallaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiskuvaus: Suun kautta otetun karvedilolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 25 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Annoksen ja plasman lääkeainepitoisuuden välillä on lineaarinen vastaavuus. Potilailla, joilla debrisoikiinin hydroksylaatio oli hidasta, plasman karvedilolipitoisuus suureni jopa 2-3-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joilla debrisoikiini metaboloitui nopeasti. Ruokailu ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen, mutta se viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa. Karvediloli on hyvin lipofiilinen yhdiste. Karvediloli sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-99-prosenttisesti. Sen jakautumistilavuus on noin 2 l/kg. Alkureitin metabolian vaikutus suun kautta otettuna on noin 60-75 %.

Karvedilolin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 6–10 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 590 ml/min. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa sapen kautta. Karvediloli erittyy pääasiassa ulosteeseen. Vähäinen osa eliminoituu metaboliitteina munuaisten kautta.

Karvedilolin on havaittu metaboloituvan suurelta osin useaksi eri metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sapen kautta. Karvediloli metaboloituu maksassa pääasiassa aromaattisen renkaan hapettumisen ja glukuronidaation kautta. Fenolirenkaan demetylaatioissa ja hydroksylaatioissa muodostuu kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beeta-reseptoreita salpaava vaikutus. Karvediloliin verrattuna näiden kolmen aktiivisen metaboliitin verisuonia laajentava vaikutus on heikko. Prekliinisten tutkimusten perusteella 4'-hydroksifenolimetaboliitilla on noin 13 kertaa voimakkaampi beetasalpausvaikutus kuin karvedilolilla. Tämän metaboliitin pitoisuus on ihmisellä kuitenkin noin 10 kertaa pienempi kuin karvedilolin pitoisuus. Karvedilolin hydroksikarbatsolimetaoliiteista kaksi on hyvin voimakkaita antioksidanteja, ja niiden voimakkuus on 30-80-kertainen karvediloliin verrattuna.

Farmakokinetiikka potilaalla: Potilaan ikä vaikuttaa karvedilolin farmakokinetiikkaan. Iäkkäillä potilailla karvedilolin pitoisuus plasmassa on noin 50 % suurempi kuin nuorilla potilailla. Maksakirroosipotilaita koskeneessa tutkimuksessa karvedilolin biologinen hyötyosuus oli neljä kertaa suurempi, huippupitoisuus plasmassa viisi kertaa suurempi ja jakautumistilavuus kolme kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 20-30 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min), karvedilolin pitoisuus plasmassa suureni noin 40-55 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tuloksissa oli kuitenkin suurta vaihtelua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karvediloli ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia ilmeni kaniineilla annoksilla, jotka eivät olleet toksisia emolle. Karvedilolin ei todettu olevan oleellisesti mutageeninen eikä karsinogeeninen tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo*-kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini)

6,25 mg: 18 kuukautta

12,5 mg ja 25 mg: 2 vuotta

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC-alumiini)

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini)

6,25 mg:

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

12,5 mg ja 25 mg:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC-alumiini)

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini tai OPA/alumiini/PVC-alumiini)

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ja 105 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3
79079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

6,25 mg: 25240

12,5 mg: 25241

25 mg: 25242

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.4.2009

Viimeisen uudistamisen päivämäärä: 13.3.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carveratio 6,25 mg tablett
Carveratio 12,5 mg tablett
Carveratio 25 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt: 89 mg/86 mg/171 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

6,25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "2" på ena sidan och slät på andra sidan.

12,5 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "3" på ena sidan och slät på andra sidan.

25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "4" på ena sidan och slät på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni.

Kronisk stabil angina pectoris.

Tilläggsbehandling vid måttlig till svår stabil hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Carveratio finns tillgänglig i tre styrkor: 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Dosering

Essentiell hypertoni

Karvedilol kan användas som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, speciellt tiazid-diuretika. Dosering en gång dagligen rekommenderas. Den rekommenderade maximala dosen per doseringstillfälle är emellertid 25 mg och rekommenderad maximal dygnsdos 50 mg.

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg en gång dagligen under de två första dagarna. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Äldre

Rekommenderad initial dos vid hypertoni är 12,5 mg en gång per dag, vilket även kan vara tillräcklig dos för fortsatt behandling. Om svaret är otillräckligt kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Kronisk stabil angina pectoris

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg två gånger dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt, med minst två veckors intervall. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 100 mg fördelad på två doseringstillfällen.

Äldre

Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg två gånger dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg två gånger dagligen, vilket är den rekommenderade maximala dygnsdosen.

Hjärtsvikt

Behandling av måttlig till svår hjärtsvikt som tillägg till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten ska vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapin måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen med karvedilol påbörjas. Dessutom bör patienten ha en minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/minut och systoliskt blodtryck > 85 mm Hg (se avsnitt 4.3).

Den initiala dosen är 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor. Om denna dos tolereras väl kan dosen karvedilol ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, därefter till 12,5 mg två gånger dagligen och slutligen upp till 25 mg två gånger dagligen. Rekommendationen är att dosen ökas till den högsta nivå som tolereras av patienten.

Den rekommenderade maximala dosen är 25 mg, administrerat två gånger dagligen till patienter som väger mindre än 85 kg och 50 mg två gånger dagligen till patienter som väger mer än 85 kg, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En ökning av dosen till 50 mg två gånger dagligen skall göras försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Övergående försämring av hjärtsviktssymptomen kan förekomma i början av behandlingen, eller vid dosökning, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller samtidig behandling med hög dos diuretika. Behandlingen behöver normalt inte avbrytas, men dosen bör inte ökas. Patienten bör följas av läkare/kardiolog när behandling med karvedilol startas eller vid ökning av dosen. Före varje dosökning bör patienten undersökas med avseende på möjliga symptom på försämrad hjärtsvikt eller symptom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens eller hjärtrytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas med ökad diuretikados och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör digoxinnivån först kontrolleras. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt. Även i dessa fall kan ofta dosjustering av karvedilol framgångsrikt fortsätta.

Om karvedilolbehandlingen avbryts under mer än två veckor, bör den återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan.

Njurinsufficiens

Dosen måste anpassas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar tyder inget på att dosjustering av karvedilol är nödvändig hos patienter med njursvikt.

Måttlig leverdysfunktion

Dosjustering kan krävas.

Pediatrik population

Erfarenhet från barn och ungdomar saknas.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilol's effekter och ska kontrolleras mer noggrant.

Liksom för andra β -blockerare, och speciellt för patienter med kranskärslsjukdom ska karvedilol utsättas gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta karvedilol tillsammans med föda för att förlänga absorptionstiden och minska risken för ortostatisk hypotension.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Instabil/dekompenserad hjärtsvikt
- Kliniskt signifikant leverdysfunktion
- Metabolisk acidosis
- AV-blockad grad II och III (om inte en pacemaker finns)
- Svår bradykardi (< 50 slag per minut)
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block)
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck <85 mmHg)
- Kardiogen chock
- Tidigare bronkospasm eller astma

4.4 Varningar och försiktighet

Kronisk kongestiv hjärtsvikt

Hos patienter med kongestiv hjärtsvikt kan försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention förekomma under upptitrering av karvedilol. Om sådana symptom uppträder bör diuretikadosen ökas.

Karvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Sådana episoder utgör inte hinder för en senare lyckad titrering av karvedilol. Karvedilol bör användas med försiktighet i kombination med digitalisglykosider, eftersom båda läkemedlen saktar ner AV-överledningen.

Njurfunktion vid kongestiv hjärtsvikt

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck (systoliskt blodtryck <100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

Innan behandling med karvedilol inleds måste patienten vara kliniskt stabil och bör ha fått en ACE-hämmare under åtminstone de föregående 48 timmarna, och dosen av ACE-hämmaren ska ha varit stabil under åtminstone de föregående 24 timmarna.

Labil eller sekundär hypertoni

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad bör karvedilol inte administreras till patienter med labil eller sekundär hypertoni.

AV-blockad grad I

På grund av den negativa dromotropa effekten bör karvedilol administreras med försiktighet till patienter med AV-blockad grad I.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter, med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med bronkospastiska inslag, som inte får någon oral eller inhalerad medicinering, och endast om den potentiella nyttan anses överväga den potentiella risken.

Hos patienter med tendens till bronkospasm kan andningssvårigheter uppstå som följd av en eventuell ökning av motståndet i luftvägarna. Patienterna bör övervakas noggrant vid initiering och upptitrering av karvedilol och dosen karvedilol ska reduceras om tecken på bronkospasm observeras under behandling.

Diabetes

Försiktighet bör iaktas vid administrering av karvedilol till patienter med diabetes mellitus, eftersom tidiga symtom och tecken på akut hypoglykemi kan bli maskerade eller försvagade. Hos kroniska hjärtsviktpatienter med diabetes, kan användning av karvedilol vara associerad med försämrad kontroll av blodglukos.

Perifer vaskulär sjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom β -blockare kan utlösa eller förvärra symtomen vid arteriell insufficiens.

Raynauds syndrom

Karvedilol bör användas med försiktighet till patienter som lider av perifera cirkulationsrubbingar (t.ex. Raynauds syndrom) eftersom det kan förvärra symtomen.

Tyreotoxikos

Karvedilol kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Anestesi och större operation

Försiktighet bör iaktas hos patienter som genomgår kirurgi på grund av synergistiska negativa inotropa effekter av karvedilol och anestetika.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om patientens puls minskar till under 55 slag per minut, bör karvediloldosen minskas.

Överkänslighet

Försiktighet bör iaktas när karvedilol administreras till patienter med en bakgrund av allvarliga överkänslighetsreaktioner, och till dem som genomgår desensibiliseringsbehandling, eftersom β -blockerare både kan öka känsligheten mot allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner.

Psoriasis

Patienter med anamnes på psoriasis i samband med behandling med β -blockerare bör ges karvedilol först efter övervägande av risk och nytta.

Samtidig användning av kalciumantagonister

Noggrann monitorering av blodtryck och EKG krävs hos patienter som får samtidig behandling med kalciumblockerare av verapamil- eller diltiazem-typen eller med andra antiarytmika (speciellt amiodaron).

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom, bör behandling med α -blockerare inledas innan β -blockerande medel ges. Trots att karvedilol har både α - och β -blockerande farmakologiska effekter, finns det ingen erfarenhet av dess användning i detta tillstånd. Försiktighet bör därför iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha feokromocytom.

Prinzmetals angina

Substanser med icke-selektiv β -blockerande effekt kan utlösa bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Det finns ingen klinisk erfarenhet av karvedilol hos dessa patienter, men den α -

blockerande aktiviteten av karvedilol kan tänkas förhindra sådana symtom. Försiktighet bör dock iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Patienter som använder kontaktlinser bör informeras om att karvedilol kan minska tårproduktionen.

Metabolismen av debrisoquin

Patienter som är kända som långsamma metaboliserare med avseende på debrisoquin bör följas noggrant vid initiering av behandlingen (se avsnitt 5.2).

Abstinenssyndrom

Karvedilolbehandlingen bör inte avbrytas abrupt, speciellt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Utsättning av karvedilol ska ske gradvis (under en två veckors-period).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilol är ett substrat såväl som en hämmare av P-glykoprotein. Därför kan biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein öka vid samtidig administrering av karvedilol. Dessutom kan biotillgängligheten för karvedilol ändras av inducerare och hämmare av P-glykoprotein.

Hämmare såväl som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan ändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol stereoselektivt, vilket kan leda till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol. Patienter som får läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin, karbamazepin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron och flukonazol) dessa CYP enzymer ska därför övervakas noga vid samtidig behandling med karvedilol eftersom serumnivåerna av karvedilol kan reduceras av enzyminducerare och ökas av enzymhämmare. Några exempel som observerats hos patienter eller hos friska försökspersoner är listade nedan, men listan är inte fullständig.

Hjärtglykosider: Plasmakoncentrationerna av digoxin ökar med ca 15% och digitoxin med ca 13% hos hypersensitiva patienter när digoxin respektive digitoxin och karvedilol administreras samtidigt. Både digoxin och karvedilol har hämmande effekter på AV-överledning. Ökad kontroll av digoxinnivåerna i plasma rekommenderas vid insättande, justering eller avbrytande av karvedilolbehandling (se avsnitt 4.4).

Rifampicin: I en studie på 12 friska försökspersoner sänktes plasmanivåerna av karvedilol med cirka 70% vid administrering av rifampicin, troligen på grund av induktion av P-glykoprotein, vilket leder till minskad absorption av karvedilol i tarmen.

Ciklosporin: Två studier hos njur- och hjärttransplanterade patienter som behandlats med oralt ciklosporin visade ökad plasmakoncentration av ciklosporin efter påbörjad karvedilolbehandling. Hos ca 30% av patienterna, var det nödvändigt att sänka ciklosporindosen för att bibehålla terapeutiska ciklosporinnivåer, medan ingen dosjustering behövdes till övriga patienter. I genomsnitt sänktes dosen av ciklosporin med 20% hos dessa patienter. På grund av stora individuella skillnader av ciklosporinnivåerna, rekommenderas noggrann kontroll av ciklosporinnivåerna efter påbörjad karvedilolbehandling, och att ciklosporindosen anpassas enligt behov.

Amiodaron: Hos patienter med hjärtsvikt, minskar amiodaron metabolismen för S-karvedilol troligen på grund av hämning av CYP2C9. Medel plasmakoncentrationen av R-karvedilol ändrades inte. Därmed finns det en potentiell risk för ökad β -blockad orsakad av en förhöjd plasmakoncentration av S-karvedilol.

Fluoxetin: En randomiserad, cross-over studie på 10 patienter med hjärtsvikt som gavs samtidig administrering av fluoxetin, en stark hämmare av CYP2D6, resulterade i en stereoselektiv hämning av metabolismen för karvedilol med en 77 % ökning av R(+) enantiomerens medelvärde för AUC. Dock noterades ingen skillnad i biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan grupperna.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller orala diabetesläkemedel: Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas av läkemedel med effekter på β -blockad. Symptom på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (framförallt takykardi). Regelbunden mätning av blodsockernivåer hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller orala diabetesläkemedel rekommenderas därför.

Läkemedel som sänker katekolaminer: Patienter som tar både läkemedel med β -blockerande effekter och ett läkemedel som sänker katekolaminer (t.ex. reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och monoaminoxidas-hämmare) ska observeras noggrant för tecken på hypotension och/eller allvarlig bradykardi.

Digoxin: Samtidig användning av betablockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av atrioventrikulär (AV) överledningstid.

Verapamil, diltiazem, amiodaron eller andra antiarytmika: I kombination med karvedilol kan risken för AV överledningsstörningar öka (se avsnitt 4.4). Noggrann övervakning bör ske vid samtidig administrering av karvedilol och klass I-antiarytmika eller amiodaron (oralt). Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter initiering av behandling med β -blockerare hos patienter som får amiodaron. Det finns risk för hjärtsvikt om klass Ia eller Ic antiarytmika samtidigt ges intravenöst.

Klonidin: Samtidig administrering med klonidin och medel med β -blockerande egenskaper kan potentiella blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekterna. När samtidig behandling med läkemedel med β -blockerande egenskaper och klonidin skall avslutas skall det β -blockerande läkemedlet sättas ut först. Klonidindosen kan flera dagar senare gradvis minskas.

Kalciumkanalblockare (se avsnitt 4.4): Enstaka fall av överledningsstörningar, i sällsynta fall med hemodynamisk påverkan, har iakttagits hos patienter som intagit karvedilol och diltiazem samtidigt. Liksom vid behandling med andra betablockerande ämnen, bör noggrann kontroll av EKG och blodtryck genomföras vid samtidigt administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil och diltiazem. Administrering av dihydropyridiner och karvedilol bör göras under noggrann övervakning, eftersom hjärtsvikt och svår hypotension har rapporterats.

Nitrater: Ökade hypotensiva effekter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Liksom med andra läkemedel med β -blockerande egenskaper, kan karvedilol förstärka effekten av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande effekt (t.ex. α_1 -receptorantagonister) eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande medel och alkohol.

Anestetika: Noggrann kontroll av livsuppehållande funktioner rekommenderas under narkos på grund av de synergistiska negativa inotropa och hypotensiva effekterna av karvedilol och anestetika (se avsnitt 4.4).

NSAID: Samtidig behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och β -adrenerga blockare kan resultera i ökat blodtryck och minskad kontroll av blodtrycket.

NSAIDs, östrogener och kortikosteroider: Den antihypertensiva effekten av karvedilol minskar p.g.a. vatten- och natriumretention.

Sympatomimetika med α -mimetiska och β -mimetiska effekter: Risk för hypertension och kraftig bradykardi.

Beta-agonist bronkdilaterare: Icke-kardioselektiva β -blockerare försämrar de bronkdilaterande effekterna av β -agonist bronkdilaterare. Noggrann kontroll av patienter rekommenderas.

Ergotamin: Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande medel: Ökad neuromuskulär blockad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet av karvedilol hos gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på dräktighet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatalutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Karvedilol ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

β -blockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd och ofullgångna och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi, bradykardi) förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Det kan finnas en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet i perioden efter födelsen. Djurstudier har inte visat konkreta bevis på teratogenicitet med karvedilol (se avsnitt 5.3).

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om karvedilol utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas därför inte vid administrering av karvedilol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts vad gäller effekter på patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

På grund av biverkningar som varierar från individ till individ (t.ex. yrsel, trötthet) kan körförmågan, förmågan att använda maskiner och förmågan att utföra arbete på ostadigt underlag vara nedsatt. Detta gäller speciellt under den första behandlingstiden, efter doshöjning, vid läkemedelsbyte och i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

a) *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Förekomsten av biverkningar är inte dosberoende med undantag av yrsel, synrubbingar och bradykardi.

b) *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*

Risken för de flesta biverkningar i samband med karvedilol är densamma för alla indikationer. Undantag finns beskrivna under stycke (c).

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Infektioner och infestationer		Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni	Leukopeni
Immunsystemet					Överkänslighet (allergisk reaktion)
Metabolism och nutrition		Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad kontroll av blodglukos (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes mellitus			
Psyksiska störningar		Depression, nedstämdhet	Sömnstörningar, förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		Presynkope, synkope, parestesi		
Ogon		Synrubbningsar, minskat tårflöde (torra ögon), ögonirritation			
Hjärtat	Hjärtsvikt	Bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeöverblastning	AV-block, angina pectoris		
Blodkärl	Hypotension	Ortostatisk hypotension, störningar i den perifera cirkulationen (kalla extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av claudicatio			

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
		intermittens och Raynauds fenomen)			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter		Nästappa	
Magtarmkanalen		Illamående, diarré, kräkning, dyspepsi, buksmärta		Muntorrhet	
Lever och gallvägar					Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALT), apartataminotransferas (AST) och gammaglutamyltransferas (GGT)
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner (t.ex. allergiskt exantem, dermatit, urtikaria, klåda, hudförändringar som liknar psoriasis eller lichen planus och ökad svettning), alopeci		Svåra hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremiteter			
Njurar och urinvägar		Njursvikt och njurfunktionsstörningar hos patienter med diffus kärlsjukdom och/eller			Urininkontinens hos kvinnor

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
		underliggande nedsatt njurfunktion, miktionsstörningar			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (trötthet)	Smärta			

c) *Beskrivning av vissa biverkningar*

Yrsel, synkope, huvudvärk och asteni är oftast lindriga och sker mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med kongestiv hjärtsvikt, kan försämrad hjärtsvikt och vätskeretention förekomma under upptitrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkan hos både placebo- och karvedilolbehandlade patienter (14,5 % och 15,4 % respektive hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt med lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Som klass kan β -adrenerga receptorblockerare även orsaka att latent diabetes mellitus blir manifest, att manifest diabetes blir förvärrad och att kontraregleringen av blodglukos hämmas.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor som försvinner vid utsättande av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 Fimea.
 Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Tecken och symptom

Överdoserings kan orsaka allvarlig hypotension, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock och hjärtstillestånd. Andningssvårigheter, bronkospasm, kräkningar, störd medvetandegrad och generaliserade krampanfall kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmän understödande behandling måste vitala funktioner övervakas och, om nödvändigt, korrigeras på en intensivvårdsavdelning.

Atropin kan användas vid uttalad bradykardi, medan intravenös glukagon, eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) rekommenderas för att stödja kammarfunktionen. Om positiv inotrop effekt krävs kan fosfodiesterashämmare (PDE) övervägas. Om perifer vasodilatation dominerar intoxicationsprofilen bör norfenefrin eller noradrenalin ges med kontinuerlig övervakning av cirkulationen. Vid läkemedelsresistent bradykardi bör pacemakerbehandling sättas in.

För behandling av bronkospasm bör β -sympatomimetika (som aerosol eller intravenöst) ges, eller så kan aminofyllin administreras intravenöst genom långsam injektion eller infusion. I händelse av kramper rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam. Karvedilol har mycket hög proteinbindningsgrad. Det kan därför inte elimineras genom dialys.

I händelse av svår överdosering med chocksymtom, ska understödande behandling fortsätta tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd har stabiliserats, eftersom en förlängning av elimineringsstiden och redistributionen av karvedilol ur djupt liggande vävnader är att vänta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och betareceptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG02

Karvedilol är en vasodilaterande icke-selektiv β -receptorblockerare som reducerar perifert kärlmotstånd genom selektiv α_1 -receptorblockad samt dämpar aktiviteten i renin-angiotensin-systemet genom icke-selektiv β -blockad. Plasma-renin-aktiviteten sjunker och vätskeretention förekommer sällan.

Karvedilol har ingen egenstimulerande sympatikomimetisk aktivitet (ISA). I likhet med propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Karvedilol är ett racemat av två stereoisomerer. Båda enantiomererna har visat sig ha blockerande α -adrenerg aktivitet i djurmodeller. Icke-selektiv β_1 - och β_2 -adrenoreceptorblockad tillskrivs i huvudsak S(-)-enantiomeren.

Karvedilols och dess metabolers antioxidativa egenskaper har redovisats *in vitro* och *in vivo* i djurstudier och *in vitro* i ett flertal typer av humana celler.

Hos hypertensiva patienter är ett minskat blodtryck ej associerat med en samtidig ökning av perifert kärlmotstånd vilket ses hos rena β -blockerande medel. Hjärtfrekvens reduceras något. Slagvolym förblir oförändrad. Renalt blodflöde och njurfunktion förblir normala, liksom perifert blodflöde, varför kalla extremiteter, ofta observerat i samband med β -blockerare, sällan förekommer. Hos hypertensiva patienter ökar karvedilol plasmakoncentrationen av noradrenalin.

Vid långtidsbehandling av patienter med angina har karvedilol visat sig ha anti-ischemiska effekter och lindra smärta. Hemodynamiska studier påvisade att karvedilol minskar ventrikulärt pre- och afterload. Hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller kongestiv hjärtsvikt har karvedilol visat gynnsamma effekter på hemodynamik och vänster kammarens ejektionsfraktion och kammarens dimensioner.

Karvedilol har inga negativa effekter på serumlipidmönster eller elektrolyter. Kvoten HDL (high-density lipoproteins) / LDL (low-density lipoproteins) förblir oförändrad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt: Absolut biotillgänglighet av oralt administrerat karvedilol är ca 25 %. Maximala plasmakoncentrationer nås ungefär 1 timme efter administrering. Det är ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationer. Hos patienter med långsam hydroxylering av debrisoquin ökade plasmakoncentrationerna av karvedilol med upp till 2-3 gånger jämfört med snabba metabolisörer av debrisoquin. Föda påverkar inte biotillgängligheten, men tiden för att nå maximal plasmakoncentration är fördröjd. Karvedilol är en starkt lipofil substans. Ungefär 98 % till 99 % av karvedilol är bundet till plasmaproteiner. Dess distributionsvolym är ungefär 2 l/kg. Första-passage-effekten efter oral administrering är ungefär 60-75 %.

I medeltal varierar halveringstiden för eliminationen från 6 till 10 timmar. Plasmaclearance är ungefär 590 ml/min. Elimination sker huvudsakligen via gallan. Huvudsaklig utsöndringsväg för karvedilol är via feces. En mindre del elimineras via njurarna som metaboliter.

Karvedilol har i stor utsträckning visat sig metaboliseras till olika metaboliter som huvudsakligen elimineras via gallan. Karvedilol metaboliseras i levern huvudsakligen genom aromatisk ringoxidering och glukuronidering. Demetylering och hydroxylering av fenolringen ger tre aktiva metaboliter med β -blockerande egenskaper. I jämförelse med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter en svag vasodilaterande effekt. Baserat på prekliniska studier har 4'-hydroxyfenolmetaboliten en β -blockerande effekt som är 13 gånger starkare än den för karvedilol. Metabolitens koncentrationer i människa är emellertid ungefär 10 gånger lägre än de för karvedilol. Två av karvedilols hydroxykarbazolmetaboliter är ytterst starka anitoxidantia, med en 30-80 gånger högre styrka jämfört med karvedilol.

Patientfaktorer: Karvedilols farmakokinetiska egenskaper påverkas av ålder; plasmanivåerna är ungefär 50 % högre hos äldre jämfört med yngre personer. I en studie av patienter med levercirrhos var biotillgängligheten för karvedilol fyra gånger högre och maximala plasmanivån fem gånger högre och distributionsvolymen tre gånger högre än hos friska personer. Hos en del hypertensiva patienter med måttlig (kreatinin-clearance 20-30 ml/min) eller svår (kreatinin-clearance < 20 ml/min) njursufficiens sågs en ca 40-55 % höjning av plasmakoncentrationen av karvedilol jämfört med patienter med normal njurfunktion. Det förelåg dock en stor variation i resultaten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karvedilol var inte teratogent hos råttor och kanin. Embryotoxiska och fetotoxiska effekter inträffade hos kanin vid doseringsnivåer som inte var toxiska för kaninhonan. Standardtester *in vivo* och *in vitro* visade inte någon relevant mutagen eller karcinogen potential hos karvedilol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister (PVC/PVdC-Aluminium):

6,25 mg: 18 månader

12,5 mg och 25 mg: 2 år

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium):

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (PVC/PVdC-Aluminium)

6,25 mg:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

12,5 mg och 25 mg:

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVdC-Aluminium eller OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 105 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6,25 mg: 25240

12,5 mg: 25241

25 mg: 25242

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 13.3.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.10.2019