

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletti.

Carvedilol STADA 6,25 mg tabletti.

Carvedilol STADA 12,5 mg tabletti.

Carvedilol STADA 25 mg tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 3,125 mg karvedilolia.

Carvedilol STADA 6,25 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 6,25 mg karvedilolia.

Carvedilol STADA 12,5 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 12,5 mg karvedilolia.

Carvedilol STADA 25 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

3,125 mg tabletti sisältää 75,375 mg laktoosimonohydraattia ja 5,00 mg sakkaroosia.

6,25 mg tabletti sisältää 72,25 mg laktoosimonohydraattia ja 5,00 mg sakkaroosia.

12,5 mg tabletti sisältää 144,50 mg laktoosimonohydraattia ja 10,0 mg sakkaroosia.

25 mg tabletti sisältää 85,0 mg laktoosimonohydraattia ja 60,0 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

3,125 mg tabletit: pyöreä, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, viistoreunainen.

6,25 mg tabletit: soikea, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä S2.

12,5 mg tabletit: soikea, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä S3.

25 mg tabletit: pyöreä, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, viistoreunainen, toisella puolella jakouurre.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti.

Krooninen vakaa angina pectoris.
Keskivaikean tai vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan lisähoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Carvedilol STADA -tabletteja on saatavana 4 vahvuutena: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg.

Verenpainetauti

Carvedilol STADA tabletteja voidaan käyttää verenpainetaudin hoidossa joko yksinään tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin, etenkin tiatsididiureetteihin. Lääkkeen ottamista kerran vuorokaudessa suositellaan. Suurin suositeltava kerta-annos on kuitenkin 25 mg ja suurin suositeltava vuorokausinannos on 50 mg.

Aikuiset:

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Iäkkäät potilaat:

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

Krooninen vakaa angina pectoris

Lääkkeen ottamista kaksi kertaa vuorokaudessa suositellaan.

Aikuiset:

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltava vuorokausiannos on 100 mg jaettuna kahteen osa-annokseen.

Iäkkäät potilaat:

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on suurin suositeltava vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia annetaan keskivaikean tai vaikean sydämen vajaatoiminnan hoitoon tavanomaisen lääkehoidon (diureetit, ACE:n estäjät / angiotensiini II -reseptorin salpaajat, digitalis ja/tai vasodilataattorit) lisäksi. Potilaan tilan on oltava kliinisesti vakaa (ei NYHA-luokan muutosta, eikä sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan takia), ja hoidon on oltava vakaalla tasolla vähintään 4 viikkoa ennen karvedilolihoitoa aloittamista. Lisäksi potilaan vasemman kammion ejektiofraktion on oltava alentunut ja sykkeen on oltava > 50 sekä systolisen verenpaineen > 85 mmHg (Ks. kohta 4.3).

Alkuannos on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos tämä annos on hyvin siedetty, sitä voidaan suurentaa hitaasti kahden viikon välein tai harvemmin ensin 6,25 mg:aan kahdesti

vuorokaudessa, sitten 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja lopulta 25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annos on suurennettava suurimmaksi potilaan sietämäksi annokseksi.

Alle 85 kg painavilla potilailla suurin suositeltava annos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa ja yli 85 kg painavilla 50 mg kahdesti vuorokaudessa, jos sydämen vajaatoiminta ei ole vaikea-asteista. Annos suurennetaan varovasti 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa potilasta huolellisesti tarkkaillen.

Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa voi esiintyä vajaatoiminnan oireiden ohimenevää pahenemista, etenkin jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai häntä hoidetaan suuriannoksisella diureetilla. Hoitoa ei yleensä tarvitse tämän takia keskeyttää, mutta annosta ei saa suurentaa. Lääkärin tai kardiologin on tarkkailtava potilasta kahden tunnin ajan hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta. Ennen jokaista annoksen suurentamista potilas on tutkittava sydämen vajaatoiminnan mahdollisen pahenemisen tai liiallisesta vasodilataatiosta johtuvien oireiden varalta (tutkittava esim. munuaisten toiminta, potilaan paino, verenpaine, sydämen lyöntinopeus ja rytmi). Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteretentio hoidetaan suurentamalla diureettiannosta, eikä karvedilolin annosta pidä lisätä, ennen kuin potilaan tila on vakaa. Jos ilmenee bradykardiaa tai AV-johtumisajan pidentymistä, on ensin tarkistettava digoksiinin pitoisuus. Joissakin tapauksissa on tarpeen pienentää karvediloliannosta tai keskeyttää hoito väliaikaisesti kokonaan. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein jatkaa hyvin tuloksin.

Annostitrauksen aikana on seurattava säännöllisesti munuaisten toimintaa, trombosyyttejä ja veren glukoosia (aikuis- tai nuoruusiän diabetesta sairastavilla). Annostitrauksen jälkeen potilaan seurantaa voidaan harventaa.

Jos karvedilolihoito on keskeytetty yli kahdeksi viikoksi, hoito on syytä aloittaa uudelleen kahdesti vuorokaudessa annettavalla 3,125 mg:n annoksella, jota suurennetaan vähitellen edellä esitettyjen suositusten mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on määritettävä yksilöllisesti, mutta farmakokineettisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että annostuksen muuttaminen olisi tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Keskivaikea maksan vajaatoiminta

Annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä karvedilolin vaikutuksille, ja heitä on siksi tarkkailtava tavallista huolellisemmin.

Kuten muitakin beetasalpaajia käytettäessä ja etenkin sepelvaltimopotilaiden ollessa kyseessä karvedilolihoito on syytä lopettaa vähitellen (ks. kohta 4.4.).

Antotapa

Tabletit on otettava runsaan nestemäärän kanssa. Niitä ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Sydämen vajaatoimintapotilaiden on kuitenkin syytä ottaa tabletit ruuan kera, jolloin imeytyminen on hitaampaa ja ortostaattisen hypotension riski pienempi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Epästabiili/dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta, joka vaatii laskimoon annettavaa inotrooppista hoitoa.
- Aiemmin sairastettu bronkospasmi tai oastma
- Keuhkohtaumatauti, johon liittyy keuhkoputkien ahtautumista (ks. kohta 4.4).
- Kliinisesti ilmeinen maksan toimintahäiriö.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalle ole asetettu pysyvää tahdistinta).
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min).
- Sairas sinus -oireyhtymä (myös sinoatriaalin katkos).
- Kardiogeeninen sokki.
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 85 mmHg)..
- Metabolinen asidoosi.
- Samanaikainen hoito laskimoon annettavalla verapamiililla tai diltiatseemilla (Ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia annetaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon pääasiassa diureettien, ACE:n estäjien / angiotensiini II -reseptorin salpaajien, digitaliksen ja/tai vasodilataattorien lisäksi. Hoito on aloitettava sairaalalääkärin valvonnassa. Ennen karvedilolihoitoa muun hoidon on oltava vakaata vähintään 4 viikkoa. Jos potilaan sydämen vajaatoiminta on vaikea-asteista tai hänellä on ilmennyt suola- tai nestevajausta tai kyseessä on iäkäs potilas tai potilas, jonka verenpaine on yleensä matala, potilasta on tarkkailtava noin kaksi tuntia hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta hypotension varalta. Liiallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hypotensiota hoidetaan aluksi pienentämällä diureettiannosta. Jos oireet jatkuvat, mahdollisesti käytössä olevan ACE:n estäjän / angiotensiini II -reseptorin salpaajien annosta voidaan pienentää. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa sydämen vajaatoiminta voi pahentua tai voi ilmetä nesteretentiota. Tällöin on syytä suurentaa diureettiannosta. Joskus on kuitenkin tarpeen pienentää karvediloliannosta tai lopettaa lääkkeen käyttö. Karvediloliannosta ei pidä suurentaa, ennen kuin vajaatoiminnan pahenemisesta tai vasodilataatiosta johtuvat oireet on saatu hallintaan.

Digitaliksella hoidettaville kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville karvedilolia on annettava varoen, koska sekä digitalis että karvediloli pidentävät AV-johtumisaikaa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

Karvedilolihoitoa aikana on havaittu munuaisten toiminnan palautuvaa heikkenemistä niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja yleistynyt ateroskleroosi, diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoimintaa on seurattava karvedilolin annostitruuksen aikana niillä sydämen

vajaatoimintapotilailla, joilla on näitä riskitekijöitä. Jos munuaisten toiminta heikkenee merkittävästi, karvedilolin annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö

Ennen karvedilolihoiton aloittamista potilaan tilan on oltava kliinisesti vakaa ja hänelle on pitänyt antaa vähintään 48 tunnin ajan ACE:n estäjää, jonka annos on ollut sama karvedilolihoitoa edeltävien 24 tunnin ajan.

Keuhkohtaumatauti

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on keuhkohtaumatauti ja siihen liittyy bronkospasmeja eikä potilas saa hoitoa suun kautta tai inhalaatioina käytettävillä lääkkeillä, ja vain jos hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit.

Jos potilaalla on bronkospasmitaipumus, potilaalla voi ilmetä hengitysvaikeuksia hengitysteiden resistenssin mahdollisen lisääntymisen seurauksena. Potilaita on seurattava tarkoin hoidon aloittamisen ja karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä, ja karvediloliannosta on pienennettävä, jos potilaalla havaitaan hoidon aikana viitteitä bronkospasmista.

Diabetes

Karvediloli saattaa peittää akuutin hypoglykemian oireita. Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi joskus esiintyä glukoositasapainon heikentymistä karvedilolia käytettäessä. Tämän vuoksi karvedilolia saavia diabetespotilaita on seurattava huolellisesti mittaamalla säännöllisesti potilaan veren glukoosipitoisuus, etenkin annosta muutettaessa, ja säätämällä tarvittaessa diabeteslääkitystä (ks. kohta 4.5). Veren glukoosipitoisuutta on myös seurattava tarkasti pitkän paaston jälkeen.

Perifeerinen verisuonisairaus

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on perifeerinen verisuonisairaus, koska beetasalpaajat saattavat edistää tai pahentaa valtimoiden vajaatoiminnan oireita.

Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on ääreisverenkierron häiriöitä (esim. Raynaud'n oireyhtymä), koska niiden oireet saattavat pahentua.

Tyreotoksikoosi

Karvediloli saattaa peittää tyreotoksikoosin oireita.

Anestesia ja suuret leikkaukset

Leikkaukseen menossa olevien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska karvedilolilla ja anesteeteilla on synergistinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus.

Beetasalpaajat vähentävät anestesian aikaisten rytmihäiriöiden riskiä, mutta hypotension riski voi lisääntyä. Kun tiettyjä anestesia-aineita käytetään samanaikaisesti, on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että beetasalpaajat estävät perioperatiivisia sydänhäiriöitä ja vähentävät kardiovaskulaaristen komplikaatioiden ilmaantuvuutta.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos syke hidastuu alle 55 lyöntiin minuutissa, karvedilolin annosta on syytä pienentää.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyysreaktioita tai jotka ovat siedätysoidossa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta.

Psoriaasi

Jos potilaalla on aiemmin ollut beetasalpaajahoitoon liittynyt psoriaasi, potilas voi käyttää karvedilolia vain riski-hyötysuhteen arvioimisen jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Käytettäessä karvedilolia samanaikaisesti verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien tai muiden rytmihäiriölääkkeiden kanssa potilaan verenpainetta ja EKG:tä on seurattava.

Feokromosytooma

Feokromosytoomapotilaiden hoito on aloitettava alfasalpaajilla ennen minkään beetasalpaajan käyttöä. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpausominaisuus, sen käytöstä tässä taudissa ei ole kokemusta, joten sitä on annettava varoen näille potilaille.

Prinzmetalnin angina

Ei-selektiivisen beetasalpauksen aiheuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa rintakipua Prinzmetalnin anginaa sairastaville potilaille. Karvedilolin käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole kliinistä kokemusta, mutta karvedilolin alfasalpausvaikutus saattaa estää tällaiset oireet. Karvedilolin antamisessa on oltava kuitenkin varovainen, jos potilaalla epäillään Prinzmetalnin anginaa.

Piilolasit

Piilolasien käyttäjiä on muistutettava mahdollisesta kyynelnesteen erittymisen vähentymisestä.

Vieroitusoireyhtymä

Karvedilolin, kuten muidenkaan beetasalpaajien, käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti. Tämä koskee erityisesti iskeemistä sydänsairautta sairastavia potilaita. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen kahden viikon kuluessa, esim. pienentämällä vuorokausiannosta puoleen joka kolmas päivä. Tarvittaessa on syytä aloittaa samanaikaisesti hoito korvaavalla lääkkeellä angina pectoriksen pahenemisen ehkäisemiseksi.

Muut varoitukset

Debrisokiinia hitaasti metaboloivia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon alussa (ks. kohta 5.2).

Riittävän kliinisen kokemuksen puuttuessa karvedilolia ei saa antaa potilaille, joilla on epävakaata tai sekundaarinen hypertensio, ortostaattinen hypotensio, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti merkittävä sydämen läppien tai ulosvirtausalueen ahtauma tai loppuvaiheen perifeerinen valtimosairaus tai joita hoidetaan samanaikaisesti alfa₁-reseptoriantagonistilla tai alfa₂-reseptoriagonistilla.

Koska karvedilolilla on negatiivinen dromotrooppinen vaikutus, sitä on annettava varoen potilaille, joilla on I asteen eteiskammiokatkos.

Lääke sisältää laktoosia. Sitä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Lääke sisältää sakkaroosia. Sitä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasivajaus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin substraatti että estäjä. Karvedilolin samanaikainen käyttö voi siksi lisätä P-glykoproteiinin kuljettamien lääkeaineiden hyötyosuutta. Lisäksi P-glykoproteiinin indusorit tai estäjät voivat muuttaa karvedilolin hyötyosuutta.

CYP2D6- ja CYP2C9-entsyymien indusorit tai estäjät voivat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä johtaa R- ja S-karvedilolin suurentuneisiin tai pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Joitakin potilailla tai terveillä tutkittavilla havaittuja esimerkkejä on lueteltu jäljempänä, mutta luettelo ei ole täydellinen.

Digoksiini/digitoksiini:

Kun karvedilolia ja digoksiinia ja digitoksiinia on käytetty samanaikaisesti, vakaan tilan digoksiinipitoisuuksien on todettu suurenevan noin 15 %:lla ja digitoksiinipitoisuuksien noin 13 %:lla. Sekä digoksiini että karvediloli hidastavat eteiskammiojohtumista. Plasman digoksiinipitoisuuksien tehostettu seuranta on suositeltavaa karvedilolihoitoa aloitettaessa, lopetettaessa tai säädettäessä (ks. kohta 4.4).

Maksametabolian indusorit ja estäjät:

Tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä tutkittavaa, rifampisiinin anto pienensi karvedilolin pitoisuuksia plasmassa noin 70 % ilmeisesti P-glykoproteiinin induktion avulla, mikä johti karvedilolin vähentyneeseen imeytymiseen suolessa. Simetidiini suurensi AUC-arvoa noin 30 %, mutta ei vaikuttanut huippupitoisuuteen (C_{max}). Simetidiinillä on kuitenkin suhteellisen vähäinen vaikutus karvedilolipitoisuuteen, joten kliinisesti merkityksellisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on hyvin pieni.

Jos potilas saa lääkettä, joka indusoi (esim. rifampisiini ja barbituraatit) tai estää (esim. simetidiini, ketokonatsoli, fluoksetiini, haloperidoli, verapamiili, erytromysiini) sytokromi P450:n entsyymejä, häntä on seurattava huolellisesti, kun samanaikaisesti annetaan karvedilolia, koska seerumin karvedilolipitoisuudet voivat pienentyä entsyymi-induktorien vaikutuksesta ja suurentua entsyymejä estävien lääkkeiden vaikutuksesta.

Siklosporiini:

Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat suun kautta siklosporiinia, havaittiin siklosporiinipitoisuuksien suurenemista plasmassa karvedilolihoidon aloittamisen jälkeen. Siklosporiiniannosta oli pienennettävä noin 30 %:lla potilaista siklosporiinin terapeuttisen pitoisuuden säilyttämiseksi, kun taas muiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen. Näiden potilaiden siklosporiiniannosta pienennettiin keskimäärin noin 20 %. Tarvittavan annosmuutoksen suuren yksilöllisen vaihtelun vuoksi on suositeltavaa seurata tarkoin siklosporiinipitoisuuksia karvedilolihoidon aloittamisen jälkeen ja tarvittaessa muuttaa siklosporiiniannosta.

Rytmihäiriölääkkeet:

Potilasta on seurattava tarkkaan, kun karvedilolin kanssa käytetään samanaikaisesti (suun kautta annettavaa) amiodaronia tai luokan I rytmihäiriölääkkeitä. Pian beetasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen amiodaronia saavilla potilailla on todettu bradykardiaa, sydänpysähdystä ja kammiovärinää. Luokan Ia tai Ic rytmihäiriölääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä liittyy lääkkeen laskimonsisäiseen antamiseen sydämen vajaatoiminnan riski.

Amiodaroni:

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amiodaroni vähensi S-karvedilolin puhdistumaa ilmeisesti estämällä CYP2C9-entsyymiä. R-karvedilolin keskimääräinen pitoisuus plasmassa ei muuttunut. Siten plasman S-karvedilolipitoisuuden suureneminen lisää tehostuneen beetasalpauksen mahdollista riskiä.

Fluoksetiini:

Satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui kymmenen sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, fluoksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen antaminen esti stereoselektiivisesti karvedilolimetabolialia ja R(+)-enantiomeerin keskimääräinen AUC-arvo suureni 77 %. Hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan todettu eroa haittatapahtumien, verenpaineen tai sydämen löyntitiheyden suhteen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini tai suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

Insuliinin ja suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden verensokeria vähentävä vaikutus voi voimistua. Hypoglykemian oireet voivat peittyä tai heikentyä (erityisesti takykardia). Diabetespotilailla, jotka käyttävät insuliinia tai suun kautta otettavia veren sokeripitoisuutta alentavia lääkkeitä, verengluukoosiarvojen säännöllinen seuranta on välttämätöntä.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpaineelääkkeet tai MAO:n estäjät:

Samanaikainen hoito, jossa käytetään reserpiinia, guanetidiinia, metyyliidopaa, guanfasiinia tai monoamiinioksidaasin estäjiä (kuten moklobemidia tai feneltsiinia, lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä), voi johtaa hypotension lisääntymiseen ja/tai vakavaan bradykardiaan. Keskeisten elintoimintojen tarkkailu on suositeltavaa.

Digoksiini:

Beetasalpaajien ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi entisestään pidentää eteis-kammio- (AV-) johtumisaikaa.

Verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni tai muut rytmihäiriölääkkeet:

Karvedilolin kanssa yhdistelmänä käytettäessä eteis-kammiojohtumishäiriöiden riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Klonidiini:

Klonidiinin samanaikainen antaminen beetasalpauksen aiheuttavien lääkeaineiden kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa ja sydämen syketaajuutta harventavaa vaikutusta. Kun samanaikainen hoito beetasalpauksen aiheuttavien lääkkeiden ja klonidiinin kanssa lopetetaan, beetasalpaajan käyttö on lopetettava ensin. Tämän jälkeen klonidiinihoito voidaan lopettaa useita päiviä myöhemmin pienentämällä annosta vähitellen.

Kalsiuminestäjät:

Kun karvedilolia on annettu samanaikaisesti diltiatseemin kanssa, on todettu yksittäisiä johtumishäiriötapauksia (joissa hemodynamiikka on harvoin vaarantunut). Kuten muitakin beetasalpauksen aiheuttavia lääkeaineita käytettäessä, potilaan EKG:tä ja verenpainetta on seurattava, kun karvedilolia annetaan suun kautta verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien kanssa (ks. kohta 4.4).

Dihydropyridiini:

Dihydropyridiineja (kuten amlodipiinia, felodipiinia tai nifedipiinia) ja karvedilolia on käytettävä tarkassa valvonnassa, koska niiden on ilmoitettu aiheuttavan sydämen vajaatoimintaa ja vakavaa hypotensiota.

Muut verenpainelääkkeet:

Karvediloli voi tehostaa muiden samanaikaisesti annettavien verenpainelääkkeiden (esim. alfa₁-reseptorin antagonistien) vaikutuksia ja sellaisten lääkkeiden vaikutuksia, joilla on verenpainetta pienentäviä sivuvaikutuksia, kuten barbituraattien, fenotiatsiinien, trisyklisten masennuslääkkeiden, vasodilatoivien lääkkeiden ja alkoholin vaikutuksia, tai sellaisten lääkkeiden vaikutuksia, joiden haittavaikutusprofiiliin sisältyy hypotensio.

Anestesia-aineet:

Koska karvedilolilla ja tietyillä anestesia-aineilla on samanaikaisesti annettuna synergistinen, negatiivinen inotrooppinen ja hypotensiivinen vaikutus, anestesian yhteydessä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit:

Karvedilolin verenpainetta alentava vaikutus heikkenee vesi- ja natriumretention takia.

Sympatomimeettiset lääkkeet, joilla on alfamimeettisiä ja beetamimeettisiä vaikutuksia:

Hypertension ja voimakkaan bradykardian riski.

Beeta-agonistiset bronkodilataattorit:

Ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat ehkäisevät beeta-agonististen bronkodilataattorien keuhkoputkia laajentavia vaikutuksia. Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Ergotamiini:

Vasokonstriktion lisääntyminen.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat:

Hermo-lihasliitoksen voimistunut salpaus

Nitraatit:

Verenpainetta alentavan vaikutuksen suureneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karvedilolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen liittyvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

Karvedilolia saa antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä saattaa johtaa kohdunsisäiseen sikiökuolemaan sekä keskenmenoihin tai ennenaikaisiin synnytyksiin. Lisäksi sikiöllä tai vastasyntyneellä voi ilmetä haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa, bradykardiaa, hengitysvajausta ja hypotermiaa). Vastasyntyneellä on heti syntymän jälkeen tavallista suurempi riski saada sydän- ja keuhkokomplikaatioita. Karvedilolilla tehtyt eläinkokeet eivät oleellisesti viittaa epämuodostumia aiheuttavaa toksisuuteen. Hoito on lopetettava 2-3 päivää ennen arvioitua synnytyspäivää. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntynyttä on tarkkailtava ensimmäisten 2-3 elinpäivän aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että karvediloli tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö karvediloli ihmisen rintamaitoon. Imettämistä ei siksi suositella karvedilolin käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Karvedilolin vaikutuksia potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Koska reaktiot saattavat vaihdella yksilöllisesti (esim. huimaus, väsymys), ajokyky, koneiden käyttökyky tai työskentely ilman asianmukaista tukea saattaa olla heikentynyt. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, annoksen suurentamista, toisen valmisteen käyttöön siirtymistä tai käyttöä yhdessä alkoholin kanssa.

4.8. Haittavaikutukset

(a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten esiintymistiheys ei ole annosriippuvainen, huimausta, näkökyvyn poikkeavuuksia ja bradykardiaa lukuun ottamatta.

(b) Haittavaikutustaulukko

Useimpien karvediloliin liittyvien haittavaikutusten riski on samankaltainen kaikkien käyttöaiheiden yhteydessä. Poikkeukset on lueteltu alakohdassa (c).

	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	Hyvin harvinaiset (<1/10\ 000)
Infektiot		Keuhkoputki- tulehdus, keuhkokuume, ylähengitys- tieinfektio, virtsatie- infektio			
Veri ja imukudos		Anemia		Trombo- sytopenia	Leuko- penia
Immuuni- järjestelmä					Yli- herkkyys (allergiset reaktiot)
Aineen- vaihunta- ja ravitseminen		Painon nousu, hyper- kolestero- lemia, veren glukoosi- sääntelyn heikenty- minen (hyper- glykemia, hypo- glykemia), jos potilaalla on ennestään diabetes			
Psyykkiset häiriöt		Masennus, alakuloisuus	Unihäiriöt		
Hermosto	Heite- huimaus, päänsärky		Presynkopee, synkopee, parestesiat		
Silmät		Näkökyvyn heikkene- minen, kynelnesteen erityksen			

		väheneminen (kuivat silmät), silmien ärsytys			
Sydän	Sydämen vajaatoiminta	Bradykardia, edeema, hypervolemia, neste ylikuorma elimistössä	Eteis-kammiokatkos, angina pectoris		
Verisuonisto	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio, ääreisverenkierron häiriöt (kylmät raajat, ääreisverisuonisairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n oireyhtymän paheneminen)			
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengenahdistus, keuhkoeedeema, astma siihen alttiilla potilailla		Nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu			
Maksa ja sappi					Alaniini-amino-transferaasi (ALAT)-, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- ja gamma-glutamylitrans-

					feraasi- pitoisuu- den (GGT) suurene- minen
Iho ja ihonalainen kudos			Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, kutina, psoriaasin ja punajäkälän kaltaiset ihomuutokset), alopecia		Vakavat ihon haittavaiku- tukset (esim. monimuo- toinen punavihoit- tuma, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaa- linen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaa-toiminta ja munuaisten toiminnan poikkeaa- vuudet potilailla, joilla on diffuusi verisuoni- sairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaa-toiminta, virtsaamis- häiriöt			Virtsan- karkailu naisilla
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektio- kyvyttömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (voimatto- muus)	Kipu			

(c) Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Heitehuimaus, synkopee, päänsärky ja astenia ovat yleensä lieviä ja ilmaantuvat todennäköisemmin hoidon alussa.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa esiintyä karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä sydämen vajaatoiminnan pahentumista ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin yleisenä haittavaikutuksena sekä lumelääkettä että karvedilolia saaneilla potilailla (14,5 %:lla lumelääkettä saaneista ja 15,4 %:lla karvedilolia saaneista, kun potilaalla oli akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Munuaisten toiminnan korjaantuvaa heikkenemistä on havaittu karvedilolihoitoon yhteydessä, kun potilaalla oli krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyi matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat aiheuttaa luokkavaikutuksena piilevän diabeteksen puhkeamisen ilmeiseksi diabetekseksi, ilmeisen diabeteksen pahenemista ja glukoositasapainon säätely saattaa estyä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa naisille virtsankarkailua, joka häviää lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostuksen yhteydessä saattaa esiintyä vaikea-asteista hypotensiota, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, sydänperäinen sokki ja sydänpysähdys. Myös hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnantason häiriöitä ja yleistyneitä epileptisiä kohtauksia saattaa esiintyä.

Hoito:

Yleisen elintoimintoja tukevan hoidon lisäksi potilaan elintoimintoja on seurattava ja niissä havaitut häiriöt on korjattava, tarvittaessa tehohoidossa.

Voimakkaan bradykardian hoitoon voidaan antaa atropiinia, mutta sydämen kammion toiminnan tukemiseen suositellaan antamaan laskimoon glukagonia tai sympatomimeettejä (dobutamiinia, isoprenaliinia). Jos tarvitaan positiivinen inotrooppinen vaikutus, fosfodiesteriäsin estäjien antamista voidaan harkita. Jos myrkytyksen kuvaa hallitsee perifeerinen vasodilataatio, norfenefriiniä tai noradrenaliinia on annettava ja samalla verenkiertoa on seurattava jatkuvasti. Jos potilaalla on lääkehoidolle resistentti bradykardia, potilaalle on asetettava sydämentahdistin.

Bronkospasmien hoitoon on annettava beetasympatomimeettejä (inhalaationa tai laskimoon) tai aminofylliiniä, jota voidaan antaa hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon. Jos potilaalla esiintyy kouristuskohtauksia, diatsepaamia tai klonatsepaamia suositellaan antamaan hitaana injektiona laskimoon.

Jos vaikeaan yliannostukseen liittyy sokin oireita, elintoimintoja tukevaa hoitoa on jatkettava riittävän pitkään eli kunnes potilaan tila on vakaa, koska karvedilolin eliminaation puoliintumisajan voidaan odottaa pitenevän ja voidaan odottaa karvedilolin uudelleen jakautumista syvemmistä lihasaitioista.

Karvediloli sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Siksi sitä ei voi eliminoida dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Karvediloli on vasodilatoiva, epäselektiivinen beetasalpaaja, jolla on antioksidanttiominaisuuksia. 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 ominaisvaikutusta (ISA). Propranololin tapaan sillä on membraaneja stabiloiva vaikutus.

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

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

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet karvedilolin aiheuttamien vasodilaation ja beetasalpauksen johtavan seuraaviin vaikutuksiin potilaissa: Hypertensiopotilaiden verenpaine laskee, mutta perifeerinen vastus ei lisäänty, kuten on havaittu tapahtuvan pelkän beetasalpausvaikutuksen omaavilla

lääkeaineilla. Sydämen syke hidastuu 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 kammioiden esi- että jälkikuormitusta. Karvedilolilla on suotuista 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.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiskuvaus

Karvedilolin absoluuttinen hyötyosuus on noin 25 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Annoksen ja seerumiin syntyvän pitoisuuden välinen suhde on lineaarinen. Debrisokiinia hitaasti hydroksyloivilla potilailla plasman karvedilolipitoisuudet tulevat jopa 2-3 kertaa suuremmiksi kuin nopeasti debrisokiinia metaboloivilla. Ruoka ei vaikuta lääkkeen 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. Ensikierron metabolian vaikutus suun kautta antamisen jälkeen on noin 60-75 %. Eläimillä on havaittu metaboloitumattoman aineen enterohepaattista kiertoa.

Karvedilolin eliminaation puoliintumisaika on 6-10 tuntia. Plasmapuhdistuma on 590 ml/min. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa sapen kautta. Karvediloli erittyy etupäässä ulosteissa. Vähäinen osa lääkeaineesta eliminoituu munuaisten kautta metaboliitteina.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa karvedilolin on havaittu metaboloituvan suurelta osin useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sappeen.

Karvediloli metaboloituu maksassa pääasiassa aromaattisen renkaan oksidaation ja glukuronidaation kautta. Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkaassa tuottavat kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetareseptoreita salpaava vaikutus. Prekliinisten tutkimusten perusteella 4'-hydroksifenolimetaboliitti on beetasalpausvaikutukseltaan noin 13 kertaa karvedilolia voimakkaampi. Karvediloliin verrattuna näillä kolmella aktiivisella metaboliitilla on heikko vasodilatoiva vaikutus. Metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa pienemmät kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimetaboliiteista on hyvin voimakkaita antioksidantteja, voimakkuudeltaan 30-80-kertaisia karvediloliin nähden.

Erityisryhmät

Ikä vaikuttaa karvedilolin farmakokinetiikkaan: Karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat noin 50 % suuremmat iäkkäillä potilailla kuin nuorilla.

Maksakirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa karvedilolin hyötyosuus oli neljä kertaa suurempi, huippupitoisuudet plasmassa viisi kertaa suuremmat ja jakautumistilavuus kolme kertaa suurempi kuin terveillä koehenkilöillä.

Osalla verenpainepotilaista, joilla oli keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 20-30 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, havaittiin noin 40-55 %:n kasvu plasman karvedilolikonsentraatioissa verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali munuaisfunktio.

Tuloksissa oli kuitenkin suurta vaihtelua.

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/kg vastaten ≥ 100 kertaa maksimivuorokausiannosta 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 ihmisen maksimivuorokausiannos).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Laktoosimonohydraatti
Povidoni K25
Krospovidoni
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia

Carvedilol STADA 6,25 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia

Carvedilol STADA 12,5 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia

Carvedilol STADA 25 mg tabletit

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

611 18 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Carvedilol Stada 3,125 mg: 16794

Carvedilol Stada 6,25 mg: 16713

Carvedilol Stada 12,5 mg: 16714

Carvedilol Stada 25 mg: 16715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2002 / 23.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.1.2014