

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carvedilol Orion 6,25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Carvedilol Orion 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Carvedilol Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Carvedilol Orion 6,25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 6,25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 57,25 mg laktoosimonohydraattia ja 1,250 mg sakkaroosia.

Carvedilol Orion 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 114,5 mg laktoosimonohydraattia ja 2,5 mg sakkaroosia.

Carvedilol Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 229 mg laktoosimonohydraattia ja 5 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Carvedilol Orion 6,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "F57" ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Carvedilol Orion 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "F58" ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Carvedilol Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "F59" ja toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio

Krooninen stabiili angina pectoris

Keskivaikean tai vaikean kroonisen stabiilinsydämen vajaatoiminnan lisähoito

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Essentiaalinen hypertensio

Carvedilol Orion -valmistetta voidaan käyttää hypertension hoitoon joko monoterapiana tai yhdessä muiden verensäätävien lääkkeiden, erityisesti tiatsididiureettien kanssa. Annos otetaan yleensä kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltava kerta-annos on 25 mg ja suurin suositeltava vuorokausiannos on 50 mg.

Aikuiset:

Suosittelun aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen päivän aikana. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan 25 mg:n vuorokausiannoksella. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa. Se on kuitenkin tehtävä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Iäkkäät potilaat:

Suosittelun aloitusannos hypertension hoidossa on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Tämä annos riittää yleensä myös hoidon jatkuessa pidempään.

Jos tällä annoksella ei kuitenkaan saavuteta riittävää hoitovastetta, annosta voidaan suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen stabili angina pectoris:

Annos otetaan yleensä kaksi kertaa vuorokaudessa.

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos on 12,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden ensimmäisen päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan ottamalla 25 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa suurimpaan suositeltavaan annokseen 100 mg vuorokaudessa. Tämä annos tulee jakaa kahteen annokseen vuorokaudessa, ja annoksen suurentaminen on tehtävä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Iäkkäät potilaat

Suosittelun aloitusannos on 12,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden ensimmäisen päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan ottamalla 25 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa (tämä on suurin suositeltava vuorokausiannos).

Sydämen vajaatoiminta:

Carvedilol Orion -valmistetta käytetään keskivaikean ja vaikean sydämen vajaatoiminnan lisähoitona diureeteilla, ACE:n estäjillä, digitalisvalmisteilla ja/tai vasodilattoreilla tehtävän tavanomaisen hoidon yhteydessä. Potilaan tulee olla kliinisesti vakaa (ei muutoksia NYHA-luokassa, ei hospitalisaatioita sydämen vajaatoiminnan vuoksi), ja tavanomainen perushoito on vakiinnutettava neljän viikon ajan ennen Carvedilol Orion -hoitoa. Lisäksi potilaan vasemman kammion ejektiofraktion on oltava alentunut, sydämen sykkeen on oltava > 50 lyöntiä minuutissa ja systolisen verenpaineen on oltava > 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Aloitusannos on 3,125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, sitä voidaan suurentaa hitaasti vähintään kahden viikon välein ensin 6,25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, sitten 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja lopulta 25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annos suurennetaan suurimmalle siedettävälle tasolle.

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

Sydämen vajaatoiminnan oireet saattavat paheta väliaikaisesti hoidon alussa tai annoksen suurennuksen jälkeen erityisesti potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai jotka saavat suuriannoksista diureettihoitoa. Tämä ei yleensä anna aiheutta hoidon keskeyttämiseen, mutta tällöin annosta ei kuitenkaan saa enää suurentaa. Lääkärin/kardiologin on seurattava potilasta kaksi tuntia hoidon aloituksen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Potilaalle on ennen annoksen suurentamista tehtävä tutkimuksia (esim. munuaistoiminta, ruumiinpaino, verenpaine, sydämen syke ja rytmi) mahdollisten sydämen vajaatoiminnan pahenemisoireiden tai liiallisen vasodilaation oireiden varalta. Sydämen vajaatoiminnan paheneminen tai nesteretentio hoidetaan suurentamalla diureettiannosta, ja karvediloliannosta saa suurentaa vasta sitten, kun potilaan tila on vakiintunut. Jos potilaalla esiintyy bradykardiaa tai jos potilaan eteis-kammiojohtuminen on hidastunut, digoksiinipitoisuutta on tarkkailtava ensin. Karvediloliannosta voidaan joutua pienentämään ajoittain tai hoito voidaan joutua keskeyttämään kokonaan. Tällaisissakin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein jatkaa onnistuneesti.

Munuaistoimintaa ja verihutaleiden määrää sekä tyypin I ja tyypin II diabetespotilailla glukoositasoa on seurattava säännöllisin väliajoin annostitrauksen aikana. Seuranta voidaan kuitenkin harventaa annostitrauksen jälkeen.

Jos karvedilolihoito keskeytetään yli kahden viikon ajaksi, hoito on aloitettava uudestaan 3,125 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa ja annosta on suurennettava vähitellen yllä mainittujen ohjeiden mukaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos määritetään potilaskohtaisesti. Farmakokineettisiin parametreihin perustuen ei ole näyttöä siitä, että karvediloliannoksen muuttaminen olisi tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Keskivaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Karvedilolia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, sillä tiedot sen turvallisuudesta ja tehokkuudesta eivät ole riittäviä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat saattavat olla herkempiä karvedilolin vaikutuksille, ja siksi heitä on seurattava tarkoin.

Muiden beetasalpaajien tavoin ja erityisesti sepelvaltimotautipotilailla karvedilolihoiton lopetus on tehtävä vähitellen (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletit otetaan riittävän nestemäärän kanssa. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on hyvä ottaa karvedilolilääkitys ruoan kanssa, jolloin imeytyminen on hitaampaa ja ortostaattisen hypotension riski pienenee.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys karvedilolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- NYHA-luokan IV mukainen sydämen vajaatoiminta ja ilmeinen nesteretentio tai lisääntynyt nestetilavuus, jotka vaativat laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa.
- Keuhkohtaumatauti, johon liittyy bronkusobstruktio (ks. kohta 4.4).
- Kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.
- Keuhkoastma.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (paitsi jos potilaalle on asennettu sydämentahdistin).
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min).
- Sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkos).

- Kardiogeeninen sokki.
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg).
- Prinzmetalin angina.
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Metabolinen asidoosi.
- Vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö
- Samanaikainen laskimoon annettava verapamiili- tai diltiatseemihoito (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisesti sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla huomioon otettavat varoitukset

Karvedilolia annetaan kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ensisijassa diureettien, ACE:n estäjien, digitalisvalmisteiden ja/tai vasodilaattorien kanssa. Hoito aloitetaan sairaalalääkärin valvonnan alaisena. Hoidon saa aloittaa vasta sitten, kun potilaan tavanomainen peruslääkitys on pysynyt muuttumattomana vähintään neljän viikon ajan. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, iäkkäitä potilaita ja potilaita, joiden nestetilavuus on vähentynyt tai joilla on natriumvaje tai matala perusverenpaine, on seurattava noin kaksi tuntia ensimmäisen annoksen annon tai annoksen suurentamisen jälkeen hypotension varalta. Liiallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hypotensiota hoidetaan pienentämällä ensin diureettiannosta. Jos oireet jatkuvat, ACE:n estäjän annosta voidaan myös pienentää. Sydämen vajaatoiminnan oireet tai nesteretentio voivat pahentua karvedilolihoitoon alussa tai karvediloliannoksen suurentamisen jälkeen. Tällöin diureettiannosta on suurennettava. Joissain tapauksissa karvediloliannosta voidaan joutua pienentämään tai karvedilolilääkitystä keskeyttämään. Karvediloliannosta ei saa suurentaa, ennen kuin sydämen vajaatoiminnan pahenemisoireet tai vasodilataatiosta johtuva hypotensio on saatu korjattua.

Munuaistoiminnan palautuvaa heikkenemistä on havaittu karvedilolihoitoon aikana sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen paine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja laajalle levinnyt ateroskleroosi ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoimintaa on seurattava karvediloliannostitruuksen aikana sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on nämä riskitekijät. Jos munuaistoiminta heikkenee merkittävästi, karvediloliannosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä.

Karvedilolia tulee antaa varoen potilaille, joiden kroonista sydämen vajaatoimintaa hoidetaan digitalisvalmisteilla, sillä molemmat lääkeaineet hidastavat eteis-kammiojohtumista (ks. kohta 4.5).

Muut karvedilolia ja beetasalpaajia koskevat varoitukset

Epäselektiivisiin beetasalpaajiin kuuluvat lääkeaineet saattavat aiheuttaa rintakipua potilailla, joilla on Prinzmetalin angina. Vaikka kliinistä kokemusta karvedilolin käytöstä näillä potilailla ei ole, karvedilolin alfareseptoreita salpaava vaikutus saattaa estää tällaiset oireet. Karvedilolia on kuitenkin käytettävä varoen potilaille, joilla epäillään Prinzmetalin anginaa.

Potilaille, joilla on keuhkohtaumatauti ja bronkospasmitaipumus ja jotka eivät saa suun kautta otettavaa tai inhaloitavaa lääkitystä, karvedilolia saa antaa vain silloin, kun odotettu hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit. Potilaita on seurattava tarkoin karvedilolihoitoon alussa ja annosta suurennettaessa. Karvediloliannosta on pienennettävä, jos bronkospasmeja esiintyy.

Karvediloli saattaa peittää akuutin hypoglykemian oireita. Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa karvedilolin käytön aikana esiintyä veren glukoositasapainon heikkenemistä. Siksi karvedilolia saavien diabetespotilaiden veren glukoositasapainoa on seurattava tarkoin säännöllisillä verensokerimäärityksillä erityisesti annostitruuksen aikana, ja diabeteslääkitystä on muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5). Veren glukoositasoja on myös seurattava tarkoin pitkäaikaisen paaston jälkeen.

Karvediloli saattaa peittää tyreotoksikoosin oireita.

Karvediloli saattaa aiheuttaa bradykardiaa. Karvediloliannosta on pienennettävä, jos potilaan syke laskee alle 55 lyöntiin minuutissa ja hänellä esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita.

Kun karvedilolia käytetään samanaikaisesti kalsiuminestäjien kuten verapamiilin ja diltiatseemin tai muiden rytmihäiriölääkkeiden, erityisesti amiodaronin, kanssa, potilaan verenpainetta ja EKG:tä on seurattava. Samanaikaista antoa laskimoon tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta tulee noudattaa simetidiinin samanaikaisen käytön yhteydessä, sillä karvedilolin vaikutus saattaa tällöin vahvistua (ks. kohta 4.5).

Piilolinssejä käyttäville potilaille on kerrottava mahdollisesta kyynelnesteen erityksen vähenemisestä.

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut vakavia yliherkkyysoireita ja jotka saavat parhaillaan siedätyshoitoa, sillä beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja pahentaa anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä beetasalpaajia potilaille, joilla on psoriaasi, sillä ihoreaktiot saattavat pahentua.

Karvedilolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on ääreisverisuonisairaus, sillä beetasalpaajat saattavat voimistaa sairauden oireita. Tämä koskee myös Raynaud'n oireyhtymää sairastavia potilaita, sillä myös sen oireet saattavat pahentua.

Potilaita, joiden tiedetään olevan debrisoikiinin suhteen hitaita metaboloijia, on seurattava huolellisesti hoidon alussa (ks. kohta 5.2).

Koska kliinistä kokemusta on vain rajoitetusti, karvedilolia ei saa antaa potilaille, joilla on labiili tai sekundaarinen hypertensio, ortostatismia, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti merkitsevä sydänläpän tai ulosvirtauksen ahtauma, loppuvaiheessa oleva perifeerinen valtimosairaus tai samanaikainen hoito alfa₁- tai alfa₂-reseptorisalpaajilla.

Feokromosytoomapotilailla alfasalpaajahoidon aloittaminen on aloitettava ennen minkään muun beetasalpaajan käyttöä. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetareseptoreita salpaava vaikutus, kokemusta karvedilolin käytöstä tämän sairauden hoidossa ei ole riittävästi, ja siksi varovaisuutta on noudatettava karvedilolin käytössä näille potilaille.

Koska karvedilolilla on negatiivinen dromotrooppinen vaikutus, sitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Beetasalpaajat pienentävät rytmihäiriöiden riskiä anestesiassa, mutta hypotension riski saattaa suurentua. Tästä syystä varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tiettyjä anesteetteja. Uudemmat tutkimukset viittaavat beetasalpaajien antamaan hyötyyn perioperatiivisten sydänkomplikaatioiden ehkäisyssä ja sydän- ja verisuoniperäisten komplikaatioiden vähentämisessä.

Muiden beetasalpaajien tavoin myöskään karvedilolin käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti, etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla. Karvedilolihoitoon lopetettava vähitellen kahden viikon kuluessa esimerkiksi pienentämällä vuorokausiannos puoleen joka kolmas päivä. Angina pectoriksen pahenemista voidaan tarvittaessa ehkäistä aloittamalla korvaava hoito samaan aikaan.

Karvediloli sisältää laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Harvinaisia perinnöllisiä sairauksia kuten galaktoosi-intoleranssia, fruktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä tai sakkaroosiglukosidaasi-isomaltasasiin vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rytmihäiriölääkkeet

Yksittäisiä johtumishäiriötapauksia, joihin on harvoissa tapauksissa liittynyt hemodynamiikan pettämistä, on raportoitu potilailla, joille annettiin suun kautta otettavan karvedilolin kanssa samanaikaisesti suun kautta otettavia diltiatseemia, verapamiilia ja/tai amiodaronia. Kuten muidenkin beetasalpaajien käytön yhteydessä, EKG:tä ja verenpainetta on seurattava tarkoin annettaessa samanaikaisesti verapamiilin ja diltiatseemin tyyppisiä kalsiumestäjiä, sillä silloin on olemassa eteis-kammiojohtumishäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan riski (synergistinen vaikutus). Potilaita on seurattava tarkoin, jos karvedilolia annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan amiodaronin tai ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Bradykardian, sydämenpysähdyksen ja kammiovärinän esiintymistä pian beetasalpaajahoidon aloituksen jälkeen on raportoitu potilailla, jotka saivat amiodaronia. Sydämen vajaatoimintariski on olemassa, jos IA- ja IC-ryhmien rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti infuusioidon kanssa.

Samanaikainen hoito reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan, guanfasiinin ja monoamiinioksidaasinestäjien (mutta ei MAO-B:n estäjien) kanssa voi aiheuttaa sydämen sykkeen laskua. Hypotension ja vitaalitoimintojen seuranta on suositeltavaa.

Dihydropyridiinit

Dihydropyridiinia ja karvedilolia on annettava tarkassa seurannassa, sillä sydämen vajaatoimintaa ja vaikeata hypotensiota on raportoitu.

Nitraatit

Hypotoniset vaikutukset voivat lisääntyä.

Sydänglykosidit

Vakaan tilan digoksiinipitoisuuden on havaittu nousseen noin 16 % ja digitoksiinipitoisuuden noin 13 % hypertoniapotilailla annettaessa karvedilolia samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Plasmandigoksiinipitoisuuksien seuranta suositellaan karvedilolihoitoon aloituksen ja keskeytyksen sekä annoksen muutoksen yhteydessä.

Muut verenpainelääkkeet

Karvediloli saattaa voimistaa muiden samanaikaisesti käytettyjen verenpainelääkkeiden (esim. alfa₁-reseptorisalpaajien), sellaisten lääkkeiden, joilla on antihypertensiivisiä haittavaikutuksia kuten barbituraattien, fentiatsiinien, trisyklisen masennuslääkkeiden ja verisuonia laajentavien lääkeaineiden, sekä alkoholin vaikutuksia.

Siklosporiini

Siklosporiinin keskimääräinen alin pitoisuus suureni hieman karvedilolihoitoa aloitettaessa 21 munuaissirrepotilaalla, jolla esiintyi kroonista vaskulaarista hyljintää. Noin 30 %:lla potilaista siklosporiiniansannosta täytyi pienentää, jotta siklosporiinipitoisuudet pysyivät terapeuttisella alueella. Muilla potilailla annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen. Edellä mainituilla potilailla siklosporiiniansannosta pienennettiin keskimäärin noin 20 %. Koska tarvittava annosmuutos vaihtelee suuresti yksilöittäin, karvedilolihoitoon aloittamisen jälkeen suositellaan siklosporiinipitoisuuden tiivistä seuranta ja siklosporiiniansannoksen muuttamista tarpeen mukaan.

Diabeteslääkkeet mukaan lukien insuliini

Insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verensokeripitoisuutta alentava vaikutus saattaa voimistua. Hypoglykemian oireet saattavat peittyä. Siksi veren glukoositasoja on tarvittaessa seurattava diabetespotilailla.

Klonidiini

Kun karvedilolin ja klonidiinin yhdistelmähoito lopetetaan, karvedilolin käyttö on lopetettava useita päiviä ennen klonidiinihoitoon asteittaista lopettamista.

Inhalaatioanesteetit

Anestesian yhteydessä on varottava karvedilolin ja tiettyjen anesteettien mahdollisia synergistisiä, negatiivisia inotrooppisia ja hypotensiivisiä vaikutuksia.

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit

Karvedilolin verenpainetta laskeva vaikutus heikkenee nesteen ja natriumin kertymisen vuoksi.

Sytokromi P450 -entsyymejä indusoivat tai estävät lääkkeet

Potilaita, jotka saavat karvedilolin kanssa samanaikaisesti sytokromi P450 -entsyymejä indusioivia (esim. rifampisiinia tai barbituraatteja) tai estäviä (esim. simetidiiniä, ketokonatsolia, fluoksetiinia, haloperidolia, verapamiilia tai erytromysiiniä) lääkkeitä, on seurattava huolellisesti hoidon aikana, sillä seerumin karvedilolipitoisuus voi pienentyä entsyymejä indusioivien lääkkeiden vaikutuksesta ja suurentua entsyymejä estävien lääkkeiden vaikutuksesta.

Rifampisiini pienensi karvedilolipitoisuutta plasmassa noin 70 %. Simetidiini suurensi AUC-arvoa noin 30 %, mutta ei vaikuttanut C_{max} -arvoon. Varovaisuus voi olla tarpeen sekä oksidaaseja ("mixedfunctionoxidase") indusioivia aineita (esim. rifampisiinia) ja niitä estäviä aineita (esim. simetidiiniä) saavia potilaita hoidettaessa, sillä seerumin karvedilolipitoisuus voi pienentyä indusioivien aineiden ja suurentua estävien aineiden vaikutuksesta. Koska simetidiinin vaikutus karvedilolipitoisuuteen on kuitenkin suhteellisen vähäinen, kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen todennäköisyys on hyvin pieni.

Sympatomimeetit, joilla on alfa- tai beetamimeettisiä vaikutuksia

Käyttöön liittyy hypertension ja liiallisen bradykardian riski.

Ergotamiini

Vasokonstriktio voimistuu.

Neuromuskulaariset salpaajat

Neuromuskulaarinen salpaus voimistuu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karvedilolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa valmisteen on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Mahdollisia riskejä ihmisille ei tunneta.

Beetasalpaajat heikentävät istukan verenkiertoa, mikä voi johtaa sikiön kuolemaan tai ennenaikaiseen synnytykseen. Myös sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa, hypotensiota, bradykardiaa, hengityslamaa ja hypotermiaa) voi ilmetä. Vastasyntyneillä on suurentunut sydän- ja keuhkokomplikaatioiden riski. Karvedilolia saa käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä (eli äidin hoidosta mahdollisesti saama hyöty on suurempi kuin sikiölle/vastasyntyneelle mahdollisesti aiheutuva riski). Hoito on lopetettava 2–3 vuorokautta ennen laskettua aikaa. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyneen tilaa on tarkkailtava 2–3 vuorokauden ajan synnytyksen jälkeen.

Imetys

Karvediloli on lipofiilinen aine, ja imettävillä eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella karvediloli ja sen metaboliitit erittyvät maitoon. Siksi imetystä ei suositella karvedilolin käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste vaikuttaa lievästi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joidenkin käyttäjien valppaus saattaa heikentyä erityisesti hoidon alussa ja annosta muutettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

(a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

(b) Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Useimpien karvediloliin liittyvien haittavaikutusten riski on samankaltainen kaikissa käyttöaiheissa.

Poikkeukset on kuvattu kohdassa (c).

Yleisyys 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 $\geq 1/10\ 000$

Infektiot

Yleinen: Keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Veri ja imukudos

Yleinen: Anemia

Harvinainen: Trombosytopenia

Hyvin harvinainen: Leukopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyys (allerginen reaktio)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Painonnousu, hyperkolesterolemia, veren glukoositasapainon heikkeneminen (hyperglykemia, hypoglykemia) diabetesta sairastavilla potilailla

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, alakuloisuus

Melko harvinainen: Unihäiriöt, sekavuustila

Hermosto

Hyvin yleinen: Heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinainen: Presynkopee, synkopee, parestesia

Silmät

Yleinen: Näköhäiriö, kyynelerityksen väheneminen (kuiva silmä), silmien ärsytys

Sydän

Hyvin yleinen: Sydämen vajaatoiminta

Yleinen: Bradykardia, edeema, hypervolemia, lisääntynyt nestetilavuus

Melko harvinainen: Eteis-kammiokatkos, angina pectoris

Verisuonisto

Hyvin yleinen: Hypotensio

Yleinen: Ortostaattinen hypotensio, ääreisverenkierron häiriöt (kylmät raajat, ääreisverisuonien sairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n oireyhtymän paheneminen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengenahdistus, keuhkoedeema, astma (siihen taipuvaisilla potilailla)

Harvinainen: Nenän tukkoisuus

Ruuansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu

Harvinainen: Suun kuivuminen

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: ALAT-, ASAT- ja GT-arvojen kohoaminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, pruritus, psoriaasin- ja punajäkälän kaltaiset ihovauriot ja lisääntynyt hikoilu), alopecia

Hyvin harvinainen: Vaikeat ihoreaktiot (esim. monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Raajojen kipu

Munuaiset ja virtsatie

Yleinen: Munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan poikkeavuudet potilailla, joilla on diffuusi verisuonisairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta, virtsaamishäiriöt

Hyvin harvinainen: Virtsankarkailu naisilla

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: Erektiohäiriöt

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Voimattomuus (uupumus)

Yleinen: kipu

(c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Heitehuimaus, synkopee, päänsärky ja voimattomuus ovat yleensä lieviä, ja niitä esiintyy yleensä hoidon alussa.

Sydämen vajaatoiminta ja nesteretentio voivat pahentua karvediloliannosta suurennettaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta on yleisesti raportoitu haittatapahtuma sekä lumelääkettä (14,5 %) että karvedilolia (15,4 %) saaneilla potilailla, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö sydäninfarktin jälkeen.

Munuaistoiminnan palautuvaa heikkenemistä on havaittu karvedilolihoitoaikana kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajien lääkeryhmän ominaisuuksiin kuuluu, että ne voivat tuoda esiin piilevän diabeteksen, pahentaa jo ilmenevää diabetesta sekä häiritä veren glukoositasapainon säätelyä.

Naisilla karvediloli saattaa aiheuttaa virtsankarkailua, joka häviää, kun lääkitys lopetetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus voi aiheuttaa vaikean hypotension, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin ja sydämenpysähdyksen. Myös hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnantason heikkenemistä ja yleistyneitä kouristuksia voi esiintyä.

Hoito

Tavanomaisten hoitotoimenpiteiden lisäksi potilaan vitaalitoimintoja on seurattava ja potilaan tila on tarvittaessa korjattava tehohoidolla.

Atropiinia voidaan käyttää vaikean bradykardian hoitoon. Kammiotoiminnan tukemiseen suositellaan glukagonin tai sympatomimeettien (dobutamiinin, isoprenaliinin) antoa laskimoon. Positiivista inotropista vaikutusta tarvittaessa voidaan harkita fosfodiesteriäin estäjien antoa. Jos perifeerinen vasodilataatio on yliannostuksen pääasiallinen oire, potilaalle on annettava norfenefriiniä tai noradrenaliinia, ja potilaan verenkiertoa on seurattava jatkuvasti. Tahdistinhoito on aloitettava, jos lääkkeitä ei ole apua bradykardian hoidossa.

Bronkospasmeja hoidetaan antamalla potilaalle beetasympatomimeettejä (inhalaationa tai laskimoon), tai teofyllamiinia voidaan antaa hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon. Jos potilaalla on kouristuksia, hänelle voidaan antaa diatsepaamia tai klonatsepaamia hitaana injektiona laskimoon. Karvediloli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Siksi sitä ei voi poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

Jos yliannostustapaus on vakava ja potilas on sokissa, tukihoidoa on jatkettava niin pitkään, kunnes potilaan tila on vakaa, sillä karvedilolin eliminaation puoliintumisaika ja uudelleen jakautuminen syvemmistä tiloista ovat todennäköisesti hidastuneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet.

ATC-koodi: C07AG02

Karvediloli on verisuonia laajentava epäselektiivinen beetasalpaaja, joka vähentää ääreisvastusta salpaamalla selektiivisesti alfa₁-reseptoreita ja estää reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa epäselektiivisen beetasalpauksen avulla. Plasman reniiniaktiivisuus vähenee, ja nesteen kertyminen on harvinaista.

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

Karvediloli on kahden stereoisomeerin raseeminen seos. Eläinmalleissa molemmilla enantiomeereilla on havaittu alfa-adrenergisiä reseptoreita salpaava vaikutus. Beeta₁- ja beeta₂-adrenoreseptoreiden epäselektiivinen salpaus liittyy pääasiassa S(-)-enantiomeeriin.

Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidatiiviset ominaisuudet on osoitettu *in vitro*- ja *in vivo*-eläinkokeissa sekä ihmisen erilaisilla solutyypeillä tehdyissä *in vitro*-kokeissa.

Hypertensiopotilailla verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista ääreisvastuksen nousua kuten puhtaasti beetareseptoreita salpaavia aineita käytettäessä. Sydämen syke hidastuu hiukan, ja iskutilavuus säilyy ennallaan. Munuaisverenkierto ja munuaistoiminta pysyvät normaaleina. Myöskään ääreisverenkierto ei muutu, joten beetasalpaajien käytön yhteydessä usein esiintyvä

raajojen kylmyys on harvinaista. Hypertensiopotilailla karvediloli suurentaa noradrenaliinipitoisuutta plasmassa.

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

Karvedilolilla ei ole negatiivisia vaikutuksia seerumin lipidiprofiiliin eikä elektrolyytteihin. HDL-kolesterolin (suuritiheyksisen rasvaproteiinin) ja LDL-kolesterolin (pienitiheyksisen rasvaproteiinin) suhde säilyy normaalina.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu karvediloli imeytyy nopeasti. Terveillä tutkittavilla huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Karvedilolin absoluuttinen hyötyosuus ihmisillä on noin 25 %.

Annoksen ja seerumin karvedilolipitoisuuden välinen suhde on lineaarinen. Ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen eikä huippupitoisuuteen seerumissa, mutta se viivästyttää seerumin huippupitoisuuden saavuttamista.

Jakautuminen

Karvediloli on erittäin lipofiilinen. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98–99-prosenttisesti. Jakautumistilavuus on noin 2 l/kg, mutta tämä on suurentunut maksakirroosia sairastavilla potilailla.

Biotransformaatio

Tutkituilla ihmis- ja eläinryhmillä karvedilolin on havaittu metaboloituvan suurelta osin useaksi metaboliitiksi, jotka erittyvät pääasiassa sapen kautta. Alkureitin metabolian osuus suun kautta otettuna on noin 60–75 %. Kanta-aineen enterohepaattinen kierto on osoitettu eläimillä.

Karvediloli metaboloituu suurelta osin maksassa, ja glukuronidaatio on yksi pääreaktioista. Fenolirenkään demetylaatioissa ja hydroksylaatioissa muodostuu kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetaresseptoreita salpaava vaikutus.

Prekliinisten tutkimusten perusteella 4-hydroksifenolimaboliitilla on noin 13 kertaa voimakkaampi beetasalpausvaikutus kuin karvedilolilla. Karvediloliin verrattuna kolmen aktiivisen metaboliitin verisuonia laajentava vaikutus on heikko. Näiden metaboliittien pitoisuudet ovat ihmisellä kuitenkin noin 10 kertaa pienempiä kuin kanta-aineen pitoisuus. Hydroksikarbatsolimaboliiteista kaksi on hyvin voimakkaita antioksidanteja, ja niiden voimakkuus on 30–80-kertainen karvediloliin verrattuna.

Eliminaatio

Karvedilolin eliminaation puoliintumisaika on noin kuusi tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 500–700 ml/min. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa sapen kautta. Karvediloli erittyy pääasiassa ulosteeseen. Vähäinen osa eliminoituu erilaisina metaboliitteina munuaisten kautta.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), karvedilolin pitoisuus plasmassa suureni noin 40–55 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Myös huippupitoisuudet plasmassa suurenevät keskimäärin 10–20 % potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Tuloksissa oli

kuitenkin suurta vaihtelua. Koska karvediloli erittyy pääasiassa ulosteeseen, merkitsevä kertyminen ei ole todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Karvediloliannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksakirroosipotilailla karvedilolin systeeminen hyötyosuus on 80 % suurempi heikentyneen alkureitin metabolian vuoksi. Siksi karvedilolin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on kliinisesti ilmeinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Iäkkäät potilaat

Hypertensiopotilaiden iällä oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus karvedilolin farmakokineettisiin parametreihin. Iäkkäillä hypertensiopotilailla tehty tutkimus ei osoittanut eroja haittatapahtumaprofiilissa nuorempiin potilaisiin verrattuna. Toinen iäkkäillä sepelvaltimotautipotilailla tehty tutkimus ei osoittanut eroja raportoiduissa haittavaikutuksissa verrattuna nuorempien potilaiden ryhmässä raportoituun haittavaikutuksiin.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettistä tietoa valmisteen käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti.

Diabetespotilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla hypertensiopotilailla karvedilolin ei havaittu vaikuttaneen veren glukoositapainoon (paaston tai aterian jälkeen) eikä glykolysoituneeseen hemoglobiiniin (HbA1c). Siksi diabeteslääkkeen annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Karvedilolilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta glukoositoleranssitestiin tyypin 2 diabetespotilailla. Karvediloli lisäsi insuliiniherkkyyttä hypertensiopotilailla, joilla ei ollut diabetesta mutta joiden insuliiniherkkyys oli muuttunut (metabolinen oireyhtymä). Samat tulokset saatiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla hypertensiopotilailla.

Sydämen vajaatoiminta

24:llä sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla tehdyssä tutkimuksessa R- ja S-karvedilolin puhdistuma oli merkittävästi pienempi kuin aiemmin terveillä vapaaehtoisilla arvioitu puhdistuma. Nämä tulokset viittasivat siihen, että R- ja S-karvedilolin farmakokinetiikka muuttuu merkittävästi sydämen vajaatoimintapotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karvediloli ei ole osoittautunut mutageeniseksi eikä karsinogeeniseksi.

Suuria karvediloliannoksia saaneilla rotilla on havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä ja vaikutuksia tiineyteen (sikiön resorptioiden lisääntymistä). Myös sikiön painon alenemista ja viivästynyttä luuston kehitystä on havaittu rotilla. Alkiotoksisuutta (kiinnittymisen jälkeisen keskenmenon lisääntymistä) havaittiin rotilla ja kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Krospovidoni (tyyppi A)

Krospovidoni (tyyppi B)

Povidoni 30

Sakkarooosi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC - alumiini:

Pakkauskoot: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 ja 1000 kalvopäällysteistä tablettia.

Suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jossa on valkoinen korkki (läpikuultamatonta polypropeenä)

Pakkauskoot: 30, 50, 60, 100, 250, 500 ja 1000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Carvedilol Orion 6,25 mg:	30432
Carvedilol Orion 12,5 mg:	30433
Carvedilol Orion 25 mg:	30434

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.7.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.7.2017