

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 stabiili 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, digitaalisvalmisteilla 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 tyyppin I ja tyyppin 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.
- Akuutti keuhkoembolia.
- Kliinisesti merkitsevä maksan vajaatoiminta.
- Keuhkoastma tai muut hengitystiesairaudet, joihin liittyy bronkospasmia (esim. keuhkohtaumatauti).
- 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).
- Keuhkosydänsairaus (cor pulmonale).
- Prinzmetalin angina.
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Metabolinen asidoosi.
- Vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.
- Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä (lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä).
- Samanaikainen laskimoon annettava verapamiili- tai diltiatseemihoito (ks. kohta 4.5).
- Imetys.

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 vasodilattorien 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 karvedilolihoiton alussa tai karvediloliannoksen suurentamisen jälkeen. Tällöin diureettiannosta on suurennettava. Joissain tapauksissa karvediloliannosta voidaan joutua pienentämään tai karvedilolihoito keskeyttämään. Karvediloliannosta ei saa suurentaa, ennen kuin sydämen vajaatoiminnan pahenemisoireet tai vasodilataatiosta johtuva hypotensio on saatu korjattua.

Jos NYHA-luokan IV kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitaminen karvedilolilla on välttämätöntä, tulisi se tehdä erityisen varoen, sillä tämän ryhmän potilaista on tähän mennessä vähän tietoa. On suositeltavaa noudattaa tässä kohdassa annettuja ohjeita.

Munuaistoiminnan palautuvaa heikkenemistä on havaittu karvedilolihoiton 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 karvediloliannostitrauksen aikana sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on nämä riskitekijät. Jos munuaistoiminta heikkenee merkittävästi, karvediloliannosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä.

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 estäjä, jonka annos on ollut sama ainakin karvedilolihoitoa edeltävien 24 tunnin ajan.

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

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. Potilailla, joilla on taipumusta bronkospasmiin, voi ilmetä hengitysvaikeuksia hengitysteiden vastuksen mahdollisen lisääntymisen seurauksena. Näin ollen karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on hengitystiesairaus, johon liittyy bronkospasmia (ks. kohta 4.3).

Karvediloli saattaa peittää akuutin hypoglykemian oireita. Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa karvedilolin käytön aikana esiintyä veren glukoositasapainon heikkenemistä. Siksi karvedilolia saavien diabetopotilaiden 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.

Toisaalta lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että vasodilatoivilla beetasalpaajilla, kuten karvedilolilla, on suotuisampi vaikutus glukoosi- ja lipidiprofiiliin. Karvedilolilla on osoitettu olevan vähäisiä insuliinille herkistäviä ominaisuuksia, ja se voi lievittää joitakin metabolisen oireyhtymän ilmentymiä.

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).

Piilolinsejä 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 herkkyttä allergeeneille ja pahentaa anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä beetasalpaajia potilaille, joilla on psoriaasi, sillä ihoreaktiot saattavat pahentua.

Vaikeat ihoreaktiot: Karvedilolihoiton aikana on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita ihoreaktioita kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää (ks. myös kohta 4.8). Hoito Carvedilol Orion -valmisteella on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy mahdollisesti karvediloliin liittyvä vaikea ihoreaktio.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa: Karvedilolilla on lukuisia farmakokineettisesti ja farmakodynaamisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa (esim. digoksiini, siklosporiini, rifampisiini, anestesia-aineet, rytmihäiriölääkkeet; ks. kohta 4.5).

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 debrisiokiinin 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, täydellinen haarakatkos, alttius verenpaineen alenemiselle asennon muutoksen yhteydessä (ortostatismi), akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti

merkitsevä sydänlähän tai sydämen ulosvirtauksen ahtauma, loppuvaiheessa oleva perifeerinen valtimosairaus tai samanaikainen hoito alfa₁- tai alfa₂-reseptorisalpaajilla.

Feokromosytoomapotilailla alfasalpaajahoido 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. Karvedilolihoito on 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-isomaltasiin 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 tyypisiä 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 kammiovärinä esiintymistä pian beetasalpaajahoidon aloituksen jälkeen on raportoitu potilailla, jotka saivat amiodaronia. Sydämen vajaatoimintariski on olemassa, jos IA- ja IC-ryhmien rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti infuusioiden kanssa.

Samanaikainen hoito reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan, guanfasiinin ja monoamiinioksidaasineestäjien (mutta ei MAO-B:n estäjien) kanssa voi aiheuttaa sydämen sykkeen laskua. Hypotension ja vitaleitoimintojen 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 (kuten alfa₁-reseptorisalpaajien) ja hypotensiivisiä häiritseviä mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. barbituraattien, fentiatsiinien, trisyklisen masennuslääkkeiden sekä vasodilataattorien ja alkoholin) vaikutusta.

Siklosporiini ja takrolimuusi

Siklosporiinin keskimääräinen alin pitoisuus suureni hieman karvedilolihoitoa aloitettaessa 21 munuaissirrepotilaalla, jolla esiintyi kroonista vaskulaarista hyljintää. Noin 30 %:lla potilaista siklosporiiniansiannosta täytyi pienentää, jotta siklosporiinipitoisuudet pysyivät terapeuttisella alueella. Muilla potilailla annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen. Edellä mainituilla potilailla siklosporiiniansiannosta pienennettiin keskimäärin noin 20 %. Koska tarvittava annosmuutos vaihtelee suuresti yksilöittäin, karvedilolihoitoa aloittamisen jälkeen suositellaan siklosporiinipitoisuuden tiivistä seuranta ja siklosporiiniansiannoksen muuttamista tarpeen mukaan. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa. Lisäksi on olemassa näyttöä siitä, että CYP3A4 osallistuu karvedilolin metaboliaan. Takrolimuusi on P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n substraatti, joten karvediloli voi näiden vuorovaikutusmekanismien kautta vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan.

Sekä CYP2D6- ja CYP2C9-entsyymien estäjät että induktorit voivat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä johtaa R- ja S-karvedilolin suurentuneisiin tai pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 5.2). Joitakin potilailla tai terveillä tutkittavilla havaittuja esimerkkejä on lueteltu jäljempänä, mutta luettelo ei ole täydellinen.

Amiodaroni

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

Fluoksetiini ja paroksetiini

Satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui kymmenen sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, fluoksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen antaminen johti karvedilolin metabolian stereoselektiiviseen estoon ja suurensi R(+)-enantiomeerin keskimääräistä AUC-arvoa 77 % ja S(-)-enantiomeerin AUC-arvoa tilastollisesti ei-merkittävästi 35 % lumehoitoryhmään verrattuna. Hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan todettu eroa häiritsevien tapahtumien, verenpaineen tai sydämen lyöntitiheyden suhteen.

Paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) kerta-annoksen vaikutusta karvedilolin farmakokinetiikkaan tutkittiin 12 tutkittavalla suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen. Vaikka altistus R- ja S-karvedilolille suureni merkittävästi, näillä terveillä tutkittavilla ei havaittu kliinisiä vaikutuksia.

Alkoholi

Alkoholin nauttimisella on osoitettu olevan verenpainetta äkillisesti alentavia vaikutuksia, jotka saattavat voimistaa karvedilolin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Koska karvediloli liukenee etanoliin, alkoholin läsnäolo saattaa vaikuttaa karvedilolin imeytymisnopeuteen ja/tai -asteeseen suolistossa. Lisäksi karvediloli on osoitettu metaboloituvan osittain CYP2E1:n vaikutuksesta, ja alkoholin tiedetään sekä indusoivan että estävän tämän entsyymin toimintaa.

Greippimehu

Yhden 300 ml:n suuruisen greippimehuannoksen osoitettiin suurenlavan karvedilolin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi veteen verrattuna. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, mutta potilaiden olisi

hyvä välttää greippimehun samanaikaista nauttimista vähintään siihen asti, että on saavutettu vakaa annosvaste.

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

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

Inhalaatioanesteetit

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

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit

Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja beeta-adrenergisten salpaajien samanaikainen käyttö saattaa johtaa verenpaineen kohoamiseen ja siten vaikeuttaa verenpaineen säätelyä. 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 indusoivia (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 indusoivien 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") indusoivia aineita (esim. rifampisiinia) ja niitä estäviä aineita (esim. simetidiinia) saavia potilaita hoidettaessa, sillä seerumin karvedilolipitoisuus voi pienentyä indusoivien 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.

Beeta-agonistiset bronkodilataattorit

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

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. Karvedilolin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu ihmisillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste vaikuttaa lievästi ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joidenkin käyttäjien valppaus saattaa heikentyä erityisesti hoidon alussa ja annosta muutettaessa. Näin voi käydä etenkin hoidon alussa, annoksen suurentamisen jälkeen, valmisteen vaihdon jälkeen ja alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä.

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, painajaiset, aistiharhat

Hyvin harvinainen: Psykoosit

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), korkea verenpaine

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Harvinainen: Nenän tukkoisuus

Ruuansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu

Melko harvinainen: Ummetus

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Voimattomuus (uupumus)

Yleinen: Kipu, ödeema

(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 karvedilolihoidon aikana kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittatapahtumia on todettu karvedilolin markkinoilletulon jälkeisen käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia on ilmoitettu potilasjoukosta, jonka koosta ei ole varmuutta, joten niiden esiintyvyyttä ei aina ole mahdollista arvioida luotettavasti, eikä syy-yhteyttä lääkealtistukseen välttämättä voida varmistaa.

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

Sydän

Sinuspysähdyksiä saattaa esiintyä niille alttiilla potilailla (esim. iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on ennestään bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai eteis-kammiokatkos).

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus voi aiheuttaa vaikean hypotension, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin, sinuspysähdyksen 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 fosfodiesteriinin 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.

Mahahuhtelu tai oksennuttaminen voi olla hyödyllistä muutaman ensimmäisen tunnin sisällä lääkkeen nauttimisesta.

Jos yliannostustapaus on vakava ja potilas on sokissa, tukihoitoa 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.

Jotkin perinteisten beetasalpaajien rajoituksista eivät ilmeisesti koske joitakin vasodilatoivia beetasalpaajia, kuten karvedilolia.

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.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet karvedilolin aiheuttaman vasodilataation ja beetasalpauksen tasapainon johtavan seuraaviin vaikutuksiin:

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 parantaen vasemman kammion systolista ja diastolista toimintaa ilman merkittäviä muutoksia sydämen minuuttitulavuudessa. 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 (suuritiheyksisen rasvaproteiinin) ja LDL-kolesterolin (pienitiheyksisen rasvaproteiinin) suhde säilyy normaalina, ja hypertensiivisillä, dyslipidemiaa sairastavilla potilailla on havaittu suotuisia vaikutuksia seerumin lipideihin 6 kuukauden oraalisen hoidon jälkeen.

Kliininen teho

Munuaisten vajaatoiminta: Useat avoimet tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on tehokas renaalisen hypertension hoidossa, myös potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat hemodialyysihoitoa tai munuaisensiirron jälkeen. Karvediloli laskee verenpainetta asteittain sekä dialyysipäivinä että dialyysihoidon välipäivinä, ja verenpainetta laskeva vaikutus on vastaava kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hemodialyysipotilailla tehtyjen vertailevien tutkimusten tulosten perusteella pääteltiin, että karvediloli oli tehokkaampi ja paremmin siedetty kuin kalsiumkanavan salpaajat.

Kahdessa tutkimuksessa karvedilolia 25 mg kahdesti päivässä verrattiin muihin rasisurintakipua lievittäviin lääkkeisiin, joilla oli todettua tehoa potilailla, joilla oli krooninen stabiili rasisurintakipu. Valitut hoitoannokset olivat laajalti kliinisessä käytössä. Molemmat kokeet olivat kaksoissokotettuja rinnakkaisryhmätutkimuksia. Ensisijainen tutkimuskohde oli rasisuksen kokonaiskesto (TET).

Tutkimus nro:	Kontrolli (annos)	Potilaiden määrä karvediloli/vertailuvalmiste	Hoidon kesto
060	Verapamiili (120 mg t.i.d.)	126/122	12 viikkoa
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 viikkoa

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat selvästi, että TET:n suhteen lääkkeen minimipitoisuuksissa veressä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä 12 viikon hoidon jälkeen. Coxin suhteellisen vaaran mallin riskisuhteet viittasivat kuitenkin karvedilolin eduksi siihen, että karvediloli oli keskimäärin 114-prosenttisesti niin tehokas kuin verapamiili (90 %:n luottamusväli: 85–152 %) ja 134-prosenttisesti niin tehokas kuin ISDN (90 %:n luottamusväli: 96–185 %). Tämä koski myös aikaa rasisurintakivun alkamiseen (TTA) ja ST-segmentin vajoamaan (TST) alimmillaan. TET:n kasvu oli noin 50 sekuntia kaikissa ryhmissä, ja TTA ja TST paranivat noin 30 sekuntia, mikä on kliinisesti merkittävää.

Tutkimuksessa 060 48 tunnin Holter-seurantatietojen mittaukset osoittivat ST-segmentin vajoamien (hiljainen myokardiaalinen iskemia) määrän ja keston vähenemisen molemmissa hoitoryhmissä. Karvediloli vähensi myös ennenaikaisia eteisten ja kammioiden supistuksia (PAC, PVC), pareittaisia lisälyöntejä ja pyrähdyksiä.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Karvediloli vähentää merkittävästi kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta, lievittää oireita ja parantaa vasemman kammion toimintaa potilailla, joilla on iskeeminen tai ei-iskeeminen krooninen sydämen vajaatoiminta. Karvedilolin vaikutus riippuu annoksesta.

Krooninen sydämen vajaatoiminta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Karvediloli vähentää sairastuvuutta ja kuolleisuutta dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastavilla dialyysipotilailla. Karvediloli myös vähentää sekä kokonaiskuolleisuutta että sydän- ja verisuonitaukeista ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvaa kuolleisuutta ja myöhäistää sairaalahoidon tarvetta potilailla, joilla on sekä sydämen vajaatoiminta että lievä tai keskivaikkea, ei-dialyysihoidosta riippuvainen krooninen munuaistauti. Meta-analyysi lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui suuri määrä (> 4 000) lievää tai keskivaikkeaa kroonista munuaissairautta sairastavia potilaita, tukee karvedilolihoitoa potilailla, joilla on oireinen tai oireeton sydämen vasemman kammion vajaatoiminta. Meta-analyysi myös osoittaa, että karvediloli vähentää niin kokonaiskuolleisuutta kuin sydämen vajaatoimintaan liittyvien tapahtumien määrää.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu tutkimusten rajallisen määrän ja pienen koon takia. Saatavilla olevissa tutkimuksissa keskityttiin hoitamaan pediatrien potilaiden sydämen vajaatoimintaa, joka kuitenkin eroaa ominaispiirteidensä ja etiologiansa puolesta aikuisilla esiintyvistä sydämen vajaatoiminnasta. Aikuisilla tehtiin tutkimuksiin verrattuna osallistujien määrää

oli kuitenkin pieni, eikä lapsille ja nuorille ole vahvistettu optimaalista annostusta, joten saatavilla olevat tiedot eivät riitä karvedilolin turvallisuusprofiilin laatimiseen pediatrialle potilaille.

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.

Terveillä tutkittavilla 25 mg -kapselin suun kautta ottamisen jälkeen karvediloli imeytyy nopeasti, noin 1,5 tunnin kuluessa (t_{max}), ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) on 21 mg/l. C_{max} -arvot ovat lineaarisessa suhteessa annokseen. Suun kautta otettu karvediloli käy läpi huomattavan ensivaiheen metabolian, jonka jälkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on terveillä miespuolisilla tutkittavilla noin 25 %. Karvediloli on raseeminen seos, ja S(-)-enantiomeeri näyttää hajoavan nopeammin (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 15 %) kuin R(+)-enantiomeeri (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 31 %). R-karvedilolin huippupitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen verrattuna S-karvedilolin pitoisuuteen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on suolen kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin merkitys karvedilolin jakautumisessa on vahvistettu terveillä tutkittavilla myös *in vivo*. Ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen, elimistössä oloaikaan 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. Fenolirenkaan demetylaatioissa ja hydroksylaatioissa muodostuu kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetareseptoreita salpaava vaikutus.

Prekliinisten tutkimusten perusteella 4-hydroksifenolimetaboliitilla 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. Hydroksikarbatsolimetaboliiteista kaksi on hyvin voimakkaita antioksidantteja, ja niiden voimakkuus on 30–80-kertainen karvediloliin verrattuna.

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

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

Geneettinen polymorfismi

Ihmisillä tehdyn kliinisen farmakokineettisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että CYP2D6 on merkittävä tekijä R- ja S-karvedilolin metaboliassa. R- ja S-karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat näin ollen suuremmat, jos potilaalla on hidas CYP2D6-metabolia. CYP2D6-geotyypin tärkeys R- ja S-karvedilolin farmakokinetiikan kannalta varmistettiin populaatiofarmakokineettisissä tutkimuksissa, mutta muut tutkimukset eivät vahvistaneet tätä havaintoa. Tästä pääteltiin, että CYP2D6:n geneettisen polymorfismin kliininen merkitys saattaa olla vähäinen.

Eliminaatio

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.

Suun kautta annetun 50 mg:n karvedilolikerta-annoksen jälkeen noin 60 % annoksesta erittyi sappeen ja eliminoitui 11 vuorokauden kuluessa metaboliitteina ulosteeseen. Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen vain noin 16 % erittyi virtsaan karvedilolin tai sen metaboliitteina. Alle 2 % erittyi muuttumattomana lääkeaineena munuaisteitse. Tutkittaville infuusiona laskimoon annetun 12,5 mg:n annoksen jälkeen karvedilolin puhdistuma plasmasta oli noin 600 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika noin 2,5 tuntia. Samoilla yksilöillä havaittiin, että 50 mg:n kapselin ottamisen jälkeinen eliminaation puoliintumisaika oli 6,5 tuntia, mikä vastaa kapselin imeytymisen puoliintumisaikaa. Kun valmiste otetaan suun kautta, S-karvedilolin kokonaispuhdistuma elimistöä on noin kaksinkertainen R-karvediloliin verrattuna.

Farmakokinetiikka 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 ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta karvedilolin farmakokineettisiin parametreihin. Iäkkäillä hypertensiopotilailla tehty tutkimus ei osoittanut eroja haittatautumaprofilissa nuorempiin potilaisiin verrattuna. Toinen iäkkäillä sepelvaltimotautipotilailla tehty tutkimus ei osoittanut eroja raportoiduissa haittavaikutuksissa verrattuna nuorempien potilaiden ryhmässä raportoituihin haittavaikutuksiin.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettistä tietoa valmisteen käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille on vain rajoitetusti. Painon suhteen vakioitu puhdistuma on lapsilla ja nuorilla merkitsevästi suurempi kuin aikuisilla.

Diabetespotilaat

Tyyppin 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 glukoositoleranssistiin tyyppin 2 diabetespotilailla. Karvediloli lisäsi insuliinherkkyyttä hypertensiopotilailla, joilla ei ollut diabetesta

mutta joiden insuliiniherkkyys oli muuttunut (metabolinen oireyhtymä). Samat tulokset saatiin tyyppin 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

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

Karvediloli ei ole osoittautunut mutageeniseksi eikä karsinogeeniseksi.

Teratogeenisuus

Eläinkokeista ei ole näyttöä siitä, että karvedilolilla olisi teratogeenisiä vaikutuksia.

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 annoksilla 200 mg/kg (rotta) ja 75 mg/kg (kani) (38–100 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Krospovidoni (tyyppi A)
Krospovidoni (tyyppi B)
Povidoni 30
Sakkaroozi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Makrogoli 400
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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 polypropeenaa)

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

9.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carvedilol Orion 6,25 mg filmdragerade tabletter
Carvedilol Orion 12,5 mg filmdragerade tabletter
Carvedilol Orion 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carvedilol Orion 6,25 mg filmdragerade tabletter:
1 tablett innehåller 6,25 mg carvedilol.
Hjälpämnen med känd effekt: 1 tablett innehåller 57,25 mg laktosmonohydrat och 1,250 mg sackaros.

Carvedilol Orion 12,5 mg filmdragerade tabletter:
1 tablett innehåller 12,5 mg carvedilol.
Hjälpämnen med känd effekt: 1 tablett innehåller 114,5 mg laktosmonohydrat och 2,5 mg sackaros.

Carvedilol Orion 25 mg filmdragerade tabletter:
1 tablett innehåller 25 mg carvedilol.
Hjälpämnen med känd effekt: 1 tablett innehåller 229 mg laktosmonohydrat och 5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Carvedilol Orion 6,25 mg filmdragerade tabletter
Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F57"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Carvedilol Orion 12,5 mg filmdragerade tabletter
Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F58"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Carvedilol Orion 25 mg filmdragerade tabletter
Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F59"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni
Kronisk stabil angina pectoris
Tilläggsbehandling vid måttlig eller svår stabil kronisk hjärtsvikt

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Essentiell hypertoni

Carvedilol Orion kan användas vid behandling av hypertoni som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång per dygn rekommenderas. Högsta rekommenderade engångsdos är 25 mg och högsta rekommenderade dygnsdos är 50 mg.

Vuxna:

Rekommenderad startdos är 12,5 mg en gång per dygn under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg per dygn. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan.

Äldre patienter:

Rekommenderad startdos vid hypertoni är 12,5 mg en gång per dygn, vilket även kan vara tillräckligt för fortsatt behandling.

Om det terapeutiska svaret är otillräckligt vid denna dos, kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan.

Kronisk stabil angina pectoris:

Dosering två gånger per dygn rekommenderas.

Vuxna

Rekommenderad startdos är 12,5 mg två gånger per dygn under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg två gånger per dygn. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan till rekommenderad högsta dos på 100 mg per dygn uppdelat på två doser (två gånger per dygn).

Äldre patienter

Rekommenderad startdos är 12,5 mg två gånger per dygn under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg två gånger per dygn, vilket är den rekommenderade högsta dygnsdosen.

Hjärtsvikt:

Carvedilol Orion ges vid måttlig och 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 på grund av hjärtsvikt) och basterapin måste vara stabiliserad minst 4 veckor innan behandling med Carvedilol Orion. Dessutom bör patienten ha en minskad vänsterkammarejektionsfraktion och puls > 50 slag/minut, samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (se avsnitt 4.3).

Startdosen är 3,125 mg två gånger per dygn i två veckor. Om denna dos tolereras kan dosen långsamt ökas i intervall om minst två veckor upp till 6,25 mg två gånger per dygn, därefter upp till 12,5 mg två gånger per dygn och slutligen upp till 25 mg två gånger per dygn. Dosen ska ökas till högsta nivå som tolereras av patienten.

Rekommenderad högsta dos är 25 mg två gånger per dygn för patienter som väger mindre än 85 kg, och 50 mg två gånger per dygn för patienter som väger över 85 kg, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En dosökning till 50 mg två gånger per dygn ska ske försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Övergående försämring av symtom på hjärtsvikt kan förekomma i början av behandlingen eller vid dosökning, särskilt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller patienter som står på behandling med höga doser diuretika. Detta kräver vanligtvis inte att behandlingen avbryts, men dosen ska inte ökas. Patienten ska övervakas av läkare/kardiolog under två timmar efter att behandlingen inleds eller dosen ökas. Före varje dosökning ska en undersökning göras med avseende på eventuella symtom på försämrad hjärtsvikt eller symtom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och -rytm). Försämring av hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom att öka diuretikadosen, och carvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är stabil. Om bradykardi

uppkommer eller i fall med förlängning av AV-överledningen, ska digoxinnivån först kontrolleras. I vissa fall kan det bli nödvändigt att minska karvediloldosen eller att tillfälligt sätta ut behandlingen helt. Även i dessa fall kan titrering av karvediloldosen ofta fortsätta framgångsrikt.

Under dostitrering ska njurfunktion, antalet trombocyter och glukosnivån för diabetespatienter (typ I samt typ II) kontrolleras regelbundet. Efter dostitrering kan dock kontrollernas frekvens minskas.

Om karvedilol har satts ut i mer än två veckor, ska behandlingen åter inledas med 3,125 mg två gånger per dygn och gradvis ökas enligt ovanstående rekommendationer.

Njurinsufficiens

Dosen måste fastställas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar finns ingen evidens för att någon justering av karvediloldosen hos patienter med nedsatt njurfunktion är nödvändig.

Måttligt nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan vara nödvändig.

Pediatrik population (< 18 år)

Carvedilol rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av otillräckliga data gällande karvedilols effekt och säkerhet.

Äldre patienter

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilols effekt och bör övervakas mer noggrant.

Liksom vid andra betablockerare och särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom ska utsättande av karvedilol ske gradvis (se avsnitt 4.4).

Administrerings sätt

Tabletterna ska intas med tillräcklig mängd vätska. Det rekommenderas att hjärtsviktpatienter tar karvedilol tillsammans med föda för att få en långsammare absorption och minska risken för ortostatisk hypotoni.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hjärtsvikt klass IV enligt NYHA:s klassificering för hjärtsvikt med markant vätskeretention eller ökad vätskevolym som kräver intravenös inotrop behandling.
- Akut lungemboli.
- Kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion.
- Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kroniskobstruktiv lungsjukdom).
- AV-block grad II eller III (om inte en permanent pacemaker finns).
- Svår bradykardi (< 50 slag per minut).
- Sjuka sinus-syndrom (inklusive sinoatrialt block).
- Kardiogen chock.
- Svår hypotoni (systoliskt blodtryck under 85 mmHg).
- *Cor pulmonale*.
- Prinzmetals angina.
- Obehandlad feokromocytom.
- Metabolisk acidosis.
- Svåra störningar i perifer arteriell blodcirkulation.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare).
- Samtidig intravenös behandling med verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.5).
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar som särskilt ska övervägas hos hjärtsviktpatienter

För patienter med kronisk hjärtsvikt ska karvedilol huvudsakligen administreras som tillägg till diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Inledande av behandling ska ske under övervakning av specialistläkare. Behandling ska endast inledas om patienten har stabiliserats med konventionell basterapi under minst 4 veckor. Patienter med svår hjärtsvikt, natrium- och vätskebrist, äldre patienter eller patienter med lågt basblodtryck ska övervakas under cirka 2 timmar efter den första dosen eller efter dosökning, eftersom hypotoni kan uppstå. Hypotoni på grund av kraftig vasodilatation behandlas inledningsvis genom att minska diuretikadosen. Om symtomen kvarstår kan dosen ACE-hämmare minskas. Vid behandlingens början eller under titrering av karvedilol kan försämring av hjärtsviktsymtom eller vätskeretention förekomma. I dessa fall ska diuretikadosen ökas. I vissa fall kan det dock bli nödvändigt att minska eller sätta ut behandlingen med karvedilol. Karvediloldosen ska inte ökas innan symtom orsakade av försämrad hjärtsvikt eller hypotoni på grund av vasodilatation är under kontroll.

Ifall det är nödvändigt att behandla patienter med kongestiv hjärtsvikt i NYHA-klass IV med karvedilol bör det göras med särskild försiktighet, eftersom det hittills finns begränsade data om denna grupp av patienter. Det rekommenderas att följa instruktionerna som anges i detta avsnitt.

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats under behandling med karvedilol hos hjärtsviktpatienter med lågt blodtryck (systoliskt tryck < 100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och generell ateroskleros, och/eller bakomliggande njurinsufficiens. Hos hjärtsviktpatienter med dessa riskfaktorer ska njurfunktionen kontrolleras under dostitrering av karvedilol. Vid signifikant försämring av njurfunktionen måste karvediloldosen minskas eller behandlingen avbrytas.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

Innan behandling med karvedilol sätts in måste patienten vara kliniskt stabil och ska ha behandlats med ACE-hämmare under minst de senaste 48 timmarna. Dosen ACE-hämmare ska ha varit stabil under minst de senaste 24 timmarna.

Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten av karvedilol hos patienter med instabil angina pectoris är det av största vikt att iaktta försiktighet, om dessa symtom föreligger.

Karvedilol ska ges med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt som behandlas med digitalis, eftersom både digitalis och karvedilol förlänger AV-överledningstiden (se avsnitt 4.5).

Övriga varningar gällande karvedilol och betablockerare i allmänhet

Läkemedel med icke-selektiv betablockerande effekt kan framkalla bröstsmärta hos patienter med Prinzmetals angina. Det finns ingen klinisk erfarenhet av karvedilol hos dessa patienter, även om karvedilols alfablockerande effekt kan förhindra sådana symtom. Försiktighet ska dock iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt Prinzmetals angina.

Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom och tendens till bronkospasm och som inte behandlas med läkemedel peroralt eller via inhalation, ska endast ges karvedilol om den förväntade förbättringen uppväger eventuella risker. Patienter med tendens till bronkospasm kan utveckla respiratorisk distress på grund av en möjlig ökning av motståndet i luftvägarna. Patienter med respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm ska därför inte behandlas med karvedilol (se avsnitt 4.3).

Karvedilol kan maskera symtom och tecken på akut hypoglykemi. Försämrad blodsockerkontroll kan förekomma hos patienter med diabetes mellitus och hjärtsvikt i samband med karvedilolbehandling. Därför krävs noggrann övervakning genom regelbundna blodsockermätningar hos diabetespatienter som behandlas med karvedilol, särskilt under dostitrering, samt vid behov justering av läkemedel mot diabetes (se avsnitt 4.5). Blodsockernivåerna ska även kontrolleras noggrant efter en längre tids fasta.

Å andra sidan har ett flertal studier visat att kärvidgande betablockerare, såsom karvedilol, har en mer gynnsam effekt på glukos- och lipidvärdena. Karvedilol har visat sig ha lätt insulinsensibiliserande egenskaper och kan lindra vissa manifestationer av metabolt syndrom.

Karvedilol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om pulsen minskar till färre än 55 slag per minut och symtom associerade med bradykardi uppstår, ska karvediloldosen minskas.

Då karvedilol används samtidigt som kalciumkanalblockerare, såsom verapamil och diltiazem, eller andra antiarytmika, särskilt amiodaron, måste patientens blodtryck och EKG kontrolleras. Samtidig intravenös administrering ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Cimetidin ska endast administreras samtidigt med försiktighet, eftersom effekten av karvedilol kan förstärkas (se avsnitt 4.5).

Patienter som använder kontaktlinser ska informeras om att tårproduktionen kan minska.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som tidigare haft allvarliga överkänslighetsreaktioner och till dem som genomgår hyposensibiliseringsbehandling, eftersom betablockerare kan öka känsligheten för allergener och svårighetsgraden av ana fylaktiska reaktioner. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av betablockerare till patienter med psoriasis, eftersom hudreaktioner kan förvärras.

Svåra hudreaktioner: Mycket sällsynta fall av svåra hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens–Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats under behandling med karvedilol (se även avsnitt 4.8). Carvedilol Orion ska sättas ut permanent hos patienter som får svåra hudreaktioner som kan vara orsakade av karvedilol.

Interaktioner med andra läkemedel: Det förekommer viktiga farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner med andra läkemedel (t.ex. digoxin, ciklosporin, rifampicin, anestetika, antiarytmika; se avsnitt 4.5).

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom, eftersom betablockerare kan förvärra symtomen på sjukdom. Detsamma gäller de som lider av Raynauds syndrom, då symtomen kan förvärras.

Patienter med känd långsam metabolism av debrisoquin ska övervakas noggrant under behandlingens inledning (se avsnitt 5.2).

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad ska inte karvedilol ges till patienter med labil eller sekundär hypertoni, mönster av komplett grenblock, tendens till posturalt blodtrycksfall (ortostatism), akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamisk relevant obstruktion av hjärtklaffar eller hjärtats utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium eller samtidig behandling med α 1-receptorantagonist eller α 2-receptorantagonist.

Hos patienter med feokromocytom ska inledande behandling med alfablockerare påbörjas innan användning av betablockerare. Även om karvedilol fungerar som alfa- och betablockerare finns inte tillräcklig erfarenhet av behandling med karvedilol vid denna sjukdom och försiktighet ska därför iaktas hos dessa patienter.

På grund av den negativa dromotropa effekten ska karvedilol ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Betablockerare minskar risken för arytmier vid anestesi, men risken för hypotoni kan öka. Försiktighet ska därför iaktas vid användning av vissa anestesiläkemedel. Nyare studier tyder dock på att

betablockerare har en fördel genom att förebygga perioperativ hjärtmorbiditet och minska incidensen av kardiovaskulära komplikationer.

Liksom med andra betablockerare ska behandling med karvedilol inte avbrytas abrupt. Detta gäller särskilt patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Behandling med karvedilol måste sättas ut gradvis under två veckor, t.ex. genom att halvera den dagliga dosen var tredje dag. Om nödvändigt bör ersättningsbehandling inledas samtidigt för att förhindra försämring av angina pectoris.

Karvedilol innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist som förekommer hos samer, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiarytmika

Enstaka fall av överledningsstörningar (i sällsynta fall med hemodynamisk påverkan) har rapporterats hos patienter då karvedilol och diltiazem, verapamil och/eller amiodaron getts samtidigt peroralt. Liksom med andra betablockerare ska EKG och blodtryck kontrolleras noggrant vid samtidig administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil och diltiazem på grund av risken för störningar i AV-överledningen eller risk för hjärtsvikt (synergieffekt). Noggrann övervakning ska ske vid samtidig administrering av karvedilol och behandling med amiodaron (peroralt) eller antiarytmika klass I. Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter inledande av behandling med betablockerare hos patienter som behandlas med amiodaron. Vid samtidig intravenös behandling med antiarytmika klass Ia eller Ic föreligger risk för hjärtsvikt.

Samtidig behandling med reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och monoaminoxidashämmare (undantaget MAO-B-hämmare) kan leda till ytterligare minskning av hjärtfrekvens samt hypotoni. Övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

Dihydropyridiner

Administrering av dihydropyridiner och karvedilol ska ske under noggrann övervakning, eftersom hjärtsvikt och svår hypotoni har rapporterats.

Nitrater

Förstärkta hypotensiva effekter.

Hjärtglykosider

En ökning av digoxinnivåerna vid steady state med cirka 16 % och av digitoxin med cirka 13 % har rapporterats hos patienter med hypertoni i samband med samtidig användning av karvedilol och digoxin. Kontroll av digoxinkoncentrationen i plasma rekommenderas vid insättande, avbrytande eller justering av karvedilolbehandling.

Övriga antihypertensiva läkemedel

Karvedilol kan förstärka effekten av andra samtidigt administrerade antihypertensiva läkemedel (t.ex. α 1-receptorantagonister) och läkemedel med antihypertensiva biverkningar såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande läkemedel samt alkohol.

Ciklosporin och takrolimus

Måttliga öknings av genomsnittliga ciklosporinkoncentrationer har observerats efter inledande av karvedilolbehandling hos 21 njurtransplanterade patienter som led av kronisk vaskulär rejektion. Hos cirka 30 % av patienterna var ciklosporindosen tvungen att minskas för att hålla ciklosporinkoncentrationerna inom terapeutiskt intervall, medan ingen justering var nödvändig hos övriga patienter. I genomsnitt minskades ciklosporindosen med cirka 20 % hos dessa patienter. På grund av skillnader i behov av dosjustering mellan individer rekommenderas att ciklosporinkoncentrationerna kontrolleras noggrant efter inledande av karvedilolbehandling och att ciklosporindosen justeras efter behov. Intravenöst administrerat ciklosporin förväntas inte interagera med karvedilol. Dessutom finns det bevis för att CYP3A4 är inblandat i metabolismen av karvedilol.

Takrolimus är ett substrat för P-glykoprotein och CYP3A4, och därmed kan dess farmakokinetik också påverkas av karvedilol genom dessa interaktionsmekanismer.

Såväl hämmare som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan stereoselektivt förändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol, vilket leder till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol (se avsnitt 5.2). Några exempel som observerats hos patienter eller friska försökspersoner redovisas nedan, dock utan att utgöra en fullständig redogörelse.

Amiodaron

En *in vitro*-studie av humana levermikrosomer visade att amiodaron och desetylamiodaron hämmar oxidering av R- och S-karvedilol. Dalkoncentrationen av R- och S-karvedilol visade en signifikant 2,2-faldig ökning hos patienter med hjärtsvikt som tog karvedilol och amiodaron samtidigt, jämfört med patienter som tog karvedilol som monoterapi.

Effekten på S-karvedilol tillskrevs desetylamiodaron, en metabolit av amiodaron, som är en potent hämmare av CYP2C9. Övervakning av betablockaden rekommenderas för patienter som behandlas med både karvedilol och amiodaron.

Fluoxetin och paroxetin

I en randomiserad cross over-studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig administrering av karvedilol och fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, i stereoselektiv hämning av karvedilolmetabolismen, med en 77-procentig ökning av genomsnittlig AUC för R(+)-enantiomeren och en icke statistiskt signifikant 35-procentig ökning av genomsnittlig AUC för S(-)-enantiomeren jämfört med placebogruppen. Dock sågs ingen skillnad avseende biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av en engångsdos paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, på karvedilols farmakokinetik studerades på 12 friska försökspersoner efter en peroral engångsdos. Trots en signifikant ökning av exponeringen för R- och S-karvedilol sågs inga kliniska effekter hos de friska försökspersonerna.

Alkohol

Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter, vilket möjligen förstärker blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är lösligt i etanol, kan alkohol påverka hastigheten och/eller omfattningen av den intestinala absorptionen av karvedilol. Dessutom metaboliseras karvedilol delvis av CYP2E1, ett enzym som både induceras och hämmas av alkohol.

Grapefruktjuice

Konsumtion av en engångsdos på 300 ml grapefruktjuice har visats orsaka en 1,2-faldig ökning av AUC för karvedilol jämfört med vatten. Även om den kliniska relevansen av denna observation är oklar, bör patienterna undvika samtidigt intag av grapefruktjuice, åtminstone tills ett stabilt dos-responsförhållande har åstadkommit.

Antidiabetika inklusive insulin

Den blodsöckersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas. Symtom på hypoglykemi kan maskeras. Hos diabetespatienter krävs regelbundna kontroller av blodsöckernivåer.

Klonidin

Samtidig administrering av klonidin och läkemedel med betablockerande egenskaper kan potentiella blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekterna. När samtidig behandling med läkemedel med betablockerande egenskaper och klonidin ska avslutas, ska det betablockerande läkemedlet sättas ut först. Klonidinbehandlingen kan sedan avslutas genom en gradvis sänkning av dosen som inleds flera dagar senare.

Inhalationsanestetika

Försiktighet tillråds vid anestesi på grund av karvedilols och vissa anestetikas synergistiska, negativa inotropa och hypotona effekter.

NSAID, östrogener och kortikosteroider

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och beta-adrenerga blockerare kan resultera i höjt blodtryck och försämrad blodtryckskontroll. Karvedilols antihypertensiva effekt minskar på grund av vätske- och natriumretention.

Läkemedel som inducerar eller hämmar cytokrom P450-enzym

Patienter som behandlas med läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin eller barbiturater) eller hämmar (t.ex. cimetidin, ketokonazol, fluoxetin, haloperidol, verapamil eller erytromycin) cytokrom P450-enzym måste övervakas noggrant under samtidig behandling med karvedilol, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan minska av enzyminducerare och öka av enzymhämmare.

Rifampicin minskade plasmanivåerna av karvedilol med cirka 70 %. Cimetidin ökade AUC med cirka 30 %, men ledde inte till någon förändring i C_{max} . Försiktighet kan vara nödvändigt hos patienter som behandlas med inducerare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. rifampicin, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan minska, eller hämmare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. cimetidin, eftersom serumnivåerna kan öka. Baserat på att cimetidin har en relativt liten effekt på karvedilols koncentration är sannolikheten för kliniskt betydelsefull interaktion minimal.

Sympatomimetika med alfa- eller beta-mimetiska effekter

Risk för hypertoni och kraftig bradykardi.

Ergotamin

Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande läkemedel

Ökad neuromuskulär blockad.

Beta-agonistiska bronkdilaterare

Icke-kardioselektiva betablockerare motverkar den bronkdilaterande effekten av beta-agonistiska bronkdilaterare. Noggrann patientövervakning rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data gällande användning av karvedilol till gravida kvinnor. Studier på djur har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd.

Betablockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd samt ofullgångna och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi, hypotoni, bradykardi, andningsdepression och hypotermi) förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Risken för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet är förhöjd under tiden efter födseln. Karvedilol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt (d.v.s. om den eventuella nyttan för modern uppväger eventuella risker för fostret/det nyfödda barnet). Behandlingen ska avbrytas 2–3 dygn före förväntad födelse. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 2–3 dyggen efter födseln.

Amning

Karvedilol är lipofilt och enligt resultat från studier på ammande djur utsöndras karvedilol och dess metaboliter i bröstmjölk, och mödrar som behandlas med karvedilol ska därför inte amma. Utsöndring av karvedilol i bröstmjölk har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa individer kan uppleva försämrad uppmärksamhet, särskilt vid inledning och justering av behandlingen. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning, vid byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvensen är inte dosberoende, med undantag för yrsel, onormal syn och bradykardi.

(b) Lista över biverkningar

Riskerna för de flesta biverkningar som associeras med karvedilol är lika över alla indikationer.

Undantag beskrivs i avsnitt (c).

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $\geq 1/10\ 000$

Infektioner och infestationer

Vanliga: Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi

Sällsynta: Trombocytopeni

Mycket sällsynta: Leukopeni

Immunsystemsjukdomar

Mycket sällsynta: Överkänslighet (allergisk reaktion)

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes

Psykiatriska sjukdomar

Vanliga: Depression, nedstämdhet

Mindre vanliga: Sömnsvårigheter, förvirring, mardrömmar, hallucinationer

Mycket sällsynta: Psykoser

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Presynkopé, synkopé, parestesier

Ögon

Vanliga: Försämrad syn, minskad tårproduktion (torra ögon), ögonirritation

Hjärtsjukdomar

Mycket vanliga: Hjärtsvikt

Vanliga: Bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeretention

Mindre vanliga: AV-block, angina pectoris

Vaskulära sjukdomar

Mycket vanliga: Hypotoni

Vanliga: Ortostatisk hypotoni, störningar i perifer blodcirkulation (kalla extremiteter, perifer vaskulär sjukdom, försämring av claudicatio intermittens och Raynauds syndrom), hypertoni

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Vanliga: Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter

Sällsynta: Nästäppa

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta
Mindre vanliga: Förstoppning
Sällsynta: Muntorrhet

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GT)

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudreaktioner (t.ex. allergiska exantem, dermatit, urtikaria, klåda, psoriasis- och lichen planusliknande hudlesioner och ökad svettning), alopeci

Mycket sällsynta: Svåra hudbiverkningar som Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, Erythema multiforme)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Smärta i extremiteter

Njur- och urinvägssjukdomar

Vanliga: Njursvikt och störningar i njurfunktionen hos patienter med diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens, miktionsbesvär

Mycket sällsynta: Urininkontinens hos kvinnor

Sjukdomar i fortplantningssystemet och bröst

Mindre vanliga: Impotens

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Mycket vanliga: Asteni (trötthet)

Vanliga: Smärta, ödem

(c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Yrsel, synkopé, huvudvärk och asteni är vanligtvis lindriga och förekommer mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med hjärtsvikt kan försämring av hjärtsvikten och vätskeretention förekomma under titrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkning både hos patienter som behandlas med placebo och som behandlas med karvedilol (14,5 % respektive 15,4 %, hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats under behandling med karvedilol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Nedanstående biverkningar av karvedilol har observerats efter godkännande för försäljning. Eftersom dessa händelser har rapporterats från en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att göra en tillförlitlig uppskattning av deras frekvenser eller att fastställa ett orsakssamband med läkemedelsexponeringen.

Som klass kan betaadrenerga receptorblockerare orsaka att latent diabetes blir manifest, att manifest diabetes försämras och att blodsockerregleringen störs.

Hjärtsjukdomar

Sinusalarräst kan förekomma hos predisponerade patienter (t.ex. äldre patienter eller patienter med redan befintlig bradykardi, dysfunktion i sinusnoden eller atrioventrikulärt block).

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor, vilket försvinner vid avbrytande av behandling.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering kan svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusarrest och hjärtstillestånd förekomma. Andningsproblem, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och generella kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmänt stödjande behandling måste vitala funktioner övervakas och vid behov korrigeras på intensivvårdsavdelning.

Atropin kan användas mot svår bradykardi, medan intravenöst glukagon eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) rekommenderas som stöd för kammarfunktionen. Om en positiv inotrop effekt krävs bör fosfodiesterashämmare övervägas. Om perifer vasodilatation dominerar överdoseringsprofilen ska norfenefrin eller noradrenalin administreras under kontinuerlig övervakning av cirkulationen. Vid läkemedelsresistent bradykardi ska pacemakerbehandling inledas.

Mot bronkospasm ska β -sympatomimetika (som inhalation eller intravenöst) ges, eller teofyllamin administreras intravenöst genom långsam injektion eller infusion. Vid kramper rekommenderas långsam intravenös injektion med diazepam eller klonazepam.

Karvedilol är i hög grad proteinbundet. Det kan därför inte elimineras genom dialys.

Magskjölning eller inducerad kräkning kan vara användbara inom de några första timmarna efter intaget.

Vid allvarlig överdosering med symtom på chock måste stödjande behandling fortsättas under en tillräckligt lång tid, d.v.s. tills patientens tillstånd har stabiliserats, eftersom en förlängning av eliminationshalveringstiden och redistributionen av karvedilol från djupare kompartiment är att förvänta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel.

ATC-kod: C07AG02

Karvedilol är en vasodilaterande icke-selektiv betablockerare, som minskar det perifera vaskulära motståndet genom selektiv alfa₁-receptorblockad och hämmar renin-angiotensinsystemet genom icke-selektiv betablokad. Reninaktiviteten i plasma minskas och vätskeretention är sällsynt.

Vissa av begränsningarna för traditionella betablockerare verkar inte delas av vissa av de vasodilaterande betablockerarna, såsom karvedilol.

Karvedilol har ingen egentlig sympatomimetisk aktivitet (ISA). Liksom propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Karvedilol är en racemat av två stereoisomerer. Båda enantiomererna påvisades ha alfaadrenerg receptorblockerande effekt på djurmodeller. Icke-selektiv beta₁- och beta₂- adrenoceptorblockad tillskrivs i huvudsak S(-)-enantiomeren.

Karvedilols och dess metaboliters antioxidativa egenskaper har påvisats i djurstudier *in vitro* och *in vivo* samt *in vitro* i ett antal humana celltyper.

Kliniska studier har visat att balansen av vasodilatation och betablockad orsakad av karvedilol resulterar i följande effekter:

Hos patienter med hypertoni associeras en minskning av blodtrycket inte med en samtidig ökning av perifert motstånd, vilket observerats för rena betablockerande läkemedel. Hjärtfrekvensen minskar något. Slagvolymen förblir oförändrad. Det renala blodflödet och njurfunktionen förblir normala, liksom det perifera blodflödet, och därför ses sällan kalla extremiteter, vilket ofta förekommer med betablockerare. Hos patienter med hypertoni ökar karvedilol plasmakoncentrationen av noradrenalin.

Vid långtidsbehandling av patienter med angina pectoris har karvedilol setts ha en anti-ischemisk effekt och lindra smärta. Hemodynamiska studier påvisade att karvedilol minskar ventrikulärt pre- och after-load med åtföljande förbättring av systolisk och diastolisk vänsterkammarmfunktion utan signifikanta förändringar i hjärtminutvolymen. Hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion eller hjärtsvikt har karvedilol en gynnsam effekt på hemodynamiken samt vänsterkammarejektionsfraktion och dimensioner.

Karvedilol har ingen negativ effekt på serumlipidprofilen eller elektrolyter. HDL (high-density lipoproteins)/LDL (low-density lipoproteins)-kvoten förblir normal, och hos hypertensiva patienter med dyslipidemi har positiva effekter på serumlipiderna rapporterats efter 6 månaders oral behandling.

Klinisk effekt

Nedsatt njurfunktion: Flera öppna studier har visat att karvedilol är ett effektivt läkemedel hos patienter med renal hypertension. Detsamma gäller för patienter med kronisk njursvikt eller patienter på hemodialys eller efter njurtransplantation. Karvedilol orsakar en gradvis reduktion i blodtrycket både på dialysdagar och dagar utan dialys, och de blodtryckssänkande effekterna är jämförbara med de som ses hos patienter med normal njurfunktion. Baserat på resultat från jämförande studier på patienter som genomgår hemodialys, drogs slutsatsen att karvedilol var mer effektivt än kalciumkanalblockerare och tolererades bättre.

I två studier jämfördes karvedilol 25 mg två gånger dagligen med andra antianginala läkemedel med känd effekt hos patienter med kronisk stabil ansträngningsangina. De valda dosregimerna var sådana som i stor utsträckning användes i klinisk praxis. Båda prövningarna var dubbelblinda parallellgruppsstudier. Det primära objektivet var total arbetstid (TET).

Studie nr:	Kontroll (dos)	Antal patienter karvedilol/referensläkemedel	Behandlingstid
060	Verapamil (120 mg t.i.d.)	126/122	12 veckor
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 veckor

Resultaten från båda prövningarna visade klart att det för TET vid dalnivåer av läkemedel i blodet efter 12 veckors behandling inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Riskförhållandena erhållna från Cox proportionella riskmodell visade dock en trend till förmån för karvedilol som indikerade, att karvedilol i genomsnitt var 114 % lika effektivt

som verapamil (90 % KI: 85–152 %) och 134 % lika effektivt som ISDN (90 % KI: 96–185 %). Detsamma gällde för tiden till anginas debut (TTA) och ST-segmentdepression (TST) som lägst. Ökningen i TET var cirka 50 sekunder i alla grupper och förbättringarna för TTA och TST var cirka 30 sekunder, vilket är kliniskt relevant.

I studie 060 visade 48 timmars Holter-övervakningsdatamätningar en minskning i antalet och varaktigheten av ST-segmentdepressioner (tyst myokardial ischemi) i båda behandlingsgrupperna. Karvedilol minskade även för tidiga förmaks- och ventrikulära sammandragningar (PAC, PVC), couplets och runs.

Kronisk hjärtsvikt

Karvedilol minskar signifikant dödlighet och sjukhusinläggningar, lindrar symtom och förbättrar vänsterkammarmfunktionen hos patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kronisk hjärtsvikt. Karvedilols effekt är dosberoende.

Kronisk hjärtsvikt hos patienter med nedsatt njurfunktion

Karvedilol minskar morbiditet och dödlighet hos dialyspatienter med dilaterad kardiomyopati, såväl som dödlighet av alla orsaker, kardiovaskulär dödlighet och dödlighet i hjärtsvikt eller ökar tiden till första sjukhusinläggning hos hjärtsviktpatienter med en mild till måttlig, icke-dialysberoende, kronisk njursjukdom. En meta-analys av placebokontrollerade, kliniska studier, som omfattade ett stort antal patienter (> 4 000) med en mild till måttlig kronisk njursjukdom, stöder karvedilolbehandling av patienter med vänsterkammardysfunktion, med eller utan symtomatisk hjärtsvikt, för att minska frekvensen av dödlighet av alla orsaker, såväl som händelser relaterade till hjärtsvikt.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för karvedilol hos barn och ungdomar har inte fastställts på grund av att de genomförda studierna är begränsade till antal och storlek. Tillgängliga studier fokuserade på behandling av hjärtsvikt hos pediatrika patienter, vilken dock skiljer sig från hjärtsvikt hos vuxna vad gäller sjukdomsegenskaper och etiologi. På grund av det låga antalet deltagare jämfört med studier av vuxna, samt en allmän avsaknad av ett optimalt doseringsschema för barn och ungdomar, är tillgängliga data emellertid inte tillräckliga för att fastställa en säkerhetsprofil för karvedilol hos pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Karvedilol absorberas snabbt efter oral administrering. Hos friska individer uppnås maximal serumkoncentration cirka 1 timme efter administrering. Karvedilols totala biotillgänglighet hos människa är cirka 25 %.

Det finns ett linjärt förhållande mellan dos och serumkoncentration av karvedilol. Födointag påverkade inte biotillgängligheten eller maximal serumkoncentration, även om tiden som krävs för att uppnå maximal serumkoncentration är förlängd.

Efter oralt intag av en 25 mg-kapsel absorberas karvedilol snabbt av friska försökspersoner med en maximal plasmakoncentration (C_{max}) på 21 mg/l efter cirka 1,5 timme (t_{max}). C_{max} -värdena har ett linjärt samband med dosen. Efter oralt intag genomgår karvedilol en omfattande förstapassage-metabolism som leder till en absolut biotillgänglighet på cirka 25 % hos friska manliga försökspersoner. Karvedilol är ett racemat och S(-)-enantiomeren verkar brytas ned snabbare, med en absolut oral biotillgänglighet på 15 %, än R(+)-enantiomeren som har en absolut oral biotillgänglighet på 31 %. Maximal plasmakoncentration av R-karvedilol är ungefär den dubbla jämfört med S-karvedilol.

In vitro-studier har visat att karvedilol är substrat för den intestinala transportören P-glykoprotein. P-glykoproteinetts roll vid distributionen av karvedilol har också bekräftats på friska försökspersoner *in vivo*. Födointag påverkar inte biotillgängligheten, residence time eller maximal serumkoncentration, även om tiden som krävs för att uppnå maximal serumkoncentration är förlängd.

Distribution

Karvedilol är i hög grad lipofilt. Plasmaproteinbindningen är cirka 98–99 %. Distributionsvolymen är cirka 2 liter/kg och ökar hos patienter med levercirros.

Metabolism

Hos människa och djurarter som studerats metaboliseras karvedilol i stor utsträckning till flera metaboliter som primärt utsöndras i gallan. Första passagemetabolismen efter oral administrering är cirka 60–75 %. Moderssubstansens enterohepatiska cirkulation påvisades hos djur.

Karvedilol metaboliseras i stor utsträckning i levern, där glukuronidering är en av huvudreaktionerna. Demetylering och hydroxylering vid fenolringen ger 3 aktiva metaboliter med blockerande effekt på betaadrenerga receptorer.

Enligt prekliniska studier är den betablockerande aktiviteten hos metaboliten 4-hydroxyfenol cirka 13 gånger högre än den hos karvedilol. De tre aktiva metaboliterna har en svag vasodilaterande effekt, jämfört med karvedilol. Hos människa är koncentrationerna för dessa metaboliter cirka 10 gånger lägre än moderssubstansen. Två av karbazol-hydroxy-metaboliterna är extremt potenta antioxidanter, med en 30–80 gånger högre potens än karvedilol.

Farmakokinetiska studier på människa har visat att den oxidativa metabolismen av karvedilol är stereosektiv. Resultat från en in vitro-studie tyder på att flera cytokrom P450-enzymmer, såsom CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 och CYP1A2, kan vara involverade i oxiderings- och hydroxyleringsprocesserna.

Studier på friska frivilliga och på patienter har visat att R-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6, medan S-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6 och CYP2C9.

Genetisk polymorfism

Resultat från kliniska, farmakokinetiska studier på människa har visat att CYP2D6 spelar en viktig roll i metabolismen av R- och S-karvedilol. Plasmakoncentrationerna av R- och S-karvedilol är därför högre hos patienter med långsam CYP2D6-metabolism. Betydelsen av CYP2D6-genotypen för R- och S-karvedilols farmakokinetik bekräftades i populationsfarmakokinetiska studier, men detta fynd har inte bekräftats i andra studier. Av detta drogs slutsatsen att den kliniska relevansen av CYP2D6-enzymets genetiska polymorfism kan vara ringa.

Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för karvedilol är cirka 6 timmar. Plasmaclearance är cirka 500–700 ml/min. Eliminering sker huvudsakligen via gallan och utsöndring sker huvudsakligen via faeces. En liten del elimineras via njurarna i form av olika metaboliter.

Efter en oral engångsdos om 50 mg karvedilol utsöndras cirka 60 % av dosen i gallan och som metaboliter via feces inom 11 dygn. Efter en oral engångsdos elimineras endast cirka 16 % via urinen i form av karvedilol eller dess metaboliter. Renal utsöndring av oförändrad aktiv substans var mindre än 2 %. Efter intravenös infusion av 12,5 mg karvedilol uppnåddes en plasmaclearance på cirka 600 ml/min hos friska försökspersoner, och halveringstiden i elimineringsfasen var cirka 2,5 timmar. Halveringstiden i elimineringsfasen för en 50 mg-kapsel hos samma försöksdeltagare var 6,5 timmar, vilket också motsvarar halveringstiden i absorptionsfasen för kapseln. Efter oralt intag är total clearance för S-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för R-karvedilol.

Farmakokinetik för särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos vissa patienter med hypertoni med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sågs en ökning av karvedilols plasmakoncentrationer på cirka 40–50 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximal plasmakoncentration hos patienter med njurinsufficiens ökade också i genomsnitt med 10–20 %. Resultaten varierade dock stort. Eftersom karvedilol primärt

utsöndras via faeces förekommer sannolikt ingen signifikant ackumulering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion föreligger inget behov att modifiera karvediloldosen (se avsnitt 4.2).

Patienter med leversvikt

Hos patienter med levercirros ökas karvedilols systemiska tillgänglighet med 80 % på grund av minskad första passagemetabolism. Därför är karvedilol kontraindicerat för patienter med kliniskt manifest nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Äldre patienter

Ålder har ingen statistiskt signifikant effekt på karvedilols farmakokinetiska parametrar hos patienter med hypertoni. En studie på äldre patienter med hypertoni visade ingen skillnad mellan biverkningsprofilen för denna grupp och yngre patienter. En annan studie på äldre patienter med kranskärslsjukdom visade ingen skillnad gällande rapporterade biverkningar jämfört med de som rapporterades hos yngre patienter.

Pediatrisk population

Tillgänglig information om farmakokinetik hos individer yngre än 18 år är begränsad.

Viktstandardiserad clearance är signifikant högre hos barn och ungdomar än hos vuxna.

Diabetespatienter

Hos patienter med hypertoni som lider av typ 2-diabetes sågs ingen effekt av karvedilol på blodsockret (fastande eller efter måltid) eller glykolyserat hemoglobin (HbA1c), och det var inte nödvändigt att ändra dosen av diabetesläkemedel.

Hos patienter med typ 2-diabetes hade karvedilol ingen statistiskt signifikant effekt på glukostoleranstestet. Hos patienter med hypertoni utan diabetes med försämrad insulinkänslighet (metaboliska syndromet) ökade karvedilol insulinkänsligheten. Samma resultat sågs hos patienter med hypertoni och typ 2-diabetes.

Hjärtsvikt

I en studie på 24 patienter med hjärtsvikt var clearance av R- och S-karvedilol signifikant lägre än tidigare beräkning hos friska frivilliga. Dessa resultat tyder på att farmakokinetiken för R- och S-karvedilol signifikant förändras av hjärtsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karvedilol uppvisade ingen mutagen eller karcinogen potential.

Teratogenicitet

Det finns inga belegg från djurstudier för att karvedilol har teratogena effekter.

Höga doser karvedilol försämrade fertiliteten och påverkade graviditet hos råttor (ökad resorption). Även minskad fostervikt och försenad skelettutveckling sågs hos råttor. Embryotoxicitet (ökad post-implantationsdöd) förekom hos råttor och kanin vid doser om 200 mg/kg respektive 75 mg/kg (38–100 gånger högre än den maximala dygnsdosen för människa).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Krospovidon (typ A)
Krospovidon (typ B)
Povidon 30
Sackaros
Magnesiumstearat

Tablettdragering
Makrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE /PVDC - Aluminiumblister:

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Burk med polyeten, hög densitet (HDPE) med vitt lock (genomskinlig polypropen).
Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60, 100, 250, 500 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.7.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.2.2023