

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardiol 12,5 mg tabletit

Cardiol 25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

Tabletin/tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti. Angina pectoris. Sydämen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Verenpainetauti

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

Aikuiset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarpeen mukaan annosta voidaan vielä lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 50 mg joko kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen osa-annokseen.

Iäkkäät potilaat: Suositeltava aloitusannos verenpainetaudissa on 12,5 mg kerran vuorokaudessa, joka voi riittää myös jatkohoidoksi. Jos tällä annoksella ei kuitenkaan saavuteta riittävää hoitovastetta, annosta voidaan vielä lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 50 mg joko kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen osa-annokseen.

Angina pectoris

Karvediloli sopii kroonisen stabiilin anginan, oireettoman sydänlihaskemian, epästabiilin anginan ja iskeemiseen sydänsairauteen liittyvän vasemman kammion dysfunktion hoitoon.

Aikuiset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tarpeen mukaan annosta voidaan vielä lisätä vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suositeltu enimmäisannos on 100 mg jaettuna osa-annoksiin (kahdesti vuorokaudessa).

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

Sydämen vajaatoiminta

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

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

Aloitusannos on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos tämä annos on hyvin siedetty, karvediloliannosta voidaan nostaa kahden viikon välein tai harvemmin ensin 6,25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, sitten 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja sitten 25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annos suositellaan nostettavaksi korkeimmalle potilaan sietämälle tasolle.

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

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

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

Annostusta koskevat erityisohjeet

Munuaisten vajaatoiminta: Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta:

Karvedilolihoito on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kliinisesti selvä maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat:

Annoksen muuttamista tukevaa näyttöä ei ole.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaille ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

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

Hoidon kesto

Karvedilolihoito on pitkäkestoista. Kuten kaikkien beetasalpaajien kohdalla, hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti (ks. kohta 4.4). Tämä on erityisen tärkeää, jos potilaalla on samanaikainen sepelvaltimotauti.

4.3 Vasta-aiheet

Karvedilolia ei saa käyttää potilaille, joilla on:

- yliherkkyys karvedilolille tai jollekin valmisteen ainesosalle (ks. kohta 6.1)
- epästabiili/kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- kliinisesti selvä maksan toimintahäiriö.

Muiden beetasalpaajien tavoin karvedilolia ei saa käyttää potilaille, joilla on:

- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos) (ellei potilaalle ole asennettu pysyvää tahdistinta)
- vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min)
- sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkos)
- vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 85 mmHg)
- kardiogeeninen sokki
- anamneesissa bronkospasmi tai astma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydämen vajaatoiminta

Liiallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hypotensiota hoidetaan aluksi pienentämällä diureettiannosta. Mikäli oireet edelleen jatkuvat, mahdollisen käytössä olevan ACE-estäjän annosta voidaan pienentää. Edelleen karvedilolin annosta voidaan vähentää tarpeen mukaan. Karvedilolin annosta ei lisätä uudelleen, ennen kuin vajaatoiminnan pahenemisesta tai vasodilataatiosta johtuvat oireet on saatu hallintaan. Käytettäessä karvedilolia yhdessä digitaalisen kanssa on muistettava, että sekä digitaaliset että karvediloli pidentävät eteisen ja kammion välistä johtumisaikaa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten toiminta kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa

Karvedilolihoiton aikana munuaisten vajaatoimintaa on todettu potilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja yleinen ateroskleroosi ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa on seurattava karvedilolihoiton aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla näitä riskitekijöitä on. Jos munuaisten toiminta merkittävästi huononee, karvedilolin annosta on pienennettävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten verenkierron itsesäätely säilyy, eikä glomerulusfiltraatiossa tapahdu muutoksia pitkäkestoisen karvedilolihoiton aikana. Karvedilolin annossuosituksia ei tarvitse muuttaa keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Karvediloli on vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti selvä maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3). Kirroosipotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa osoitettiin, että altistus (AUC) karvedilolille suureni maksan vajaatoimintapotilailla 6,8-kertaiseksi verrattuna terveisiin henkilöihin.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos syke hidastuu alle 55 lyöntiin minuutissa ja esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita, karvedilolin annosta on syytä pienentää.

Prinzmetalin angiina

Epäselektiiviset beetasalpaajat voivat lisätä rintakipuja potilaille, joilla on Prinzmetalin angiina. Vaikka karvedilolin alfa-salpaava vaikutus saattaa estää taudin oireita, sen käytöstä tässä sairaudessa ei ole kokemusta. Varovaisuutta on siis noudatettava potilaille, joilla on tai epäillään olevan Prinzmetalin angiina.

Diabetes

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on diabetes mellitus, sillä se saattaa huonontaa verensokerin hallintaa. Karvediloli saattaa peittää tai lieventää akuutin hypoglykemian oireita (ks. kohta 4.5). Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaille voi joskus esiintyä glukoositasapainon heikentymistä karvedilolin käytön yhteydessä. Tämän vuoksi karvedilolia saavia diabetespotilaita on valvottava huolellisesti mittaamalla säännöllisesti potilaan veren glukoosipitoisuutta ja muuttamalla tarvittaessa diabeteslääkitystä.

Keuhkohtaumatauti

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

Ääreisverenkiertosairaudet ja Raynaud'n syndrooma

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

Tyreotoksikoosi

Muiden beetasalpaajien tavoin karvediloli voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

Feokromosytooma

Feokromosytoomapotilaiden hoito on aloitettava alfasalpaajilla ennen minkään beetasalpaajan käyttöä. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpausominaisuuksia, sen käytöstä tässä taudissa ei ole kokemusta. Siksi karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla epäillään feokromosytoomaa.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyysreaktioita tai jotka ovat siedätyshoidossa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että yliherkkyysreaktioiden vakavuusastetta.

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (SCAR)

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

Psoriasis

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Piilolasit

Piilolasien käyttäjiä on muistutettava mahdollisesta vähentyneestä kyynelnesteen erittymisestä.

Vieroitusoireyhtymä

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

Laktoosi

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

Sakkarooosi

Valmiste sisältää sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

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

Alla muutamia esimerkkejä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista:

Karvedilolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetikkaan

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

Siklosporiini ja takrolimuusi: Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat oraalista siklosporiinia, havaittiin siklosporiinipitoisuuksien nousua sen jälkeen kun karvedilolihoito oli aloitettu. Näyttää siltä, että karvediloli lisää altistumista oraalille siklosporiinille noin 10–20 %:lla. Siklosporiinin terapeutin pitoisuuden säilyttämiseksi ennallaan siklosporiiniannosta oli tarpeen vähentää keskimäärin 10–20 %. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta siihen liittyy karvedilolin aiheuttama P-glykoproteiinin estyminen suolistossa. Plasman siklosporiinipitoisuutta suositellaan siksi aina seurattavaksi karvedilolilääkityksen aloittamisen yhteydessä ja siklosporiiniannosta on tarpeen mukaan muutettava. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa. Takrolimuusi on P-glykoproteiinin substraatti, joten karvediloli voi suurentaa myös takrolimuusin pitoisuutta plasmassa.

Muiden lääkkeiden ja aineiden vaikutukset karvedilolin farmakokinetikkaan

Sytokromi CYP2D6- ja CYP2C9-entsyymiä indusoivat tai inhiboivat aineet voivat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä voi johtaa R- ja S-karvedilolin suurentuneisiin tai pienentyneisiin plasmapitoisuuksiin (ks. kohta 5.2). Alla on joitakin potilailla tai terveillä henkilöillä todettuja esimerkkejä, mutta luettelo ei ole tyhjentävä.

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

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

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

Alkoholi: Samanaikainen alkoholinkäyttö voi vaikuttaa karvedilolin verenpainetta alentavaan vaikutukseen ja aiheuttaa erilaisia haittavaikutuksia. Alkoholin nauttimisella on osoitettu olevan verenpainetta äkillisesti alentavia vaikutuksia, jotka saattavat voimistaa karvedilolin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Koska karvediloli on vain heikosti vesiliukoinen mutta liukenee etanoliin, alkoholin läsnäolo saattaa vaikuttaa karvedilolin imeytymisnopeuteen ja/tai -asteeseen suolistossa lisäämällä sen liukoisuutta. Lisäksi karvedilolin 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 suurentavan 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.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

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

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

Dihydropyridiineihin kuulumattomat kalsiumkanavan salpaajat, amiodaroni tai muut rytmihäiriölääkkeet: Nämä lääkkeet voivat karvediloliin yhdistettyinä lisätä AV-johtumishäiriöiden riskiä. Karvedilolin ja diltiatseemin samanaikaisessa käytössä on havaittu yksittäisiä johtumishäiriötapauksia, joihin on harvoin liittynyt hemodynamiikan heikkenemistä. Muiden beetasalpaavien lääkeaineiden tavoin suun kautta otetun karvedilolin samanaikaisessa käytössä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten dihydropyridiineihin kuulumattomien kalsiumkanavan

salpaajien, amiodaronin ja muiden sydämen rytmihäiriölääkkeiden kanssa suositellaan EKG:n ja verenpaineen seuranta.

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

Verenpainelääkkeet: Kuten muutkin lääkeaineet, joilla on beetasalpausvaikutuksia, karvediloli saattaa voimistaa muiden sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutuksia, jotka alentavat verenpainetta (esim. alfa₁-reseptorin salpaajat) tai joiden haittavaikutuksiin kuuluu verenpaineen lasku.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Karvedilolia ei suositella käytettäväksi raskauden eikä imetyksen aikana.

Raskaus

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

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä saattaa johtaa sikiökuolemaan sekä keskenmenoihin tai ennenaikaisiin synnytyksiin. Lisäksi sikiö tai vastasyntynyt saattavat saada beetasalpauksesta johtuvia haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Vastasyntyneen riski saada sydän- ja keuhkokomplikaatioita on kohonnut. Karvedilolilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia eläinkokeissa.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu karvedilolin käytön yhteydessä. Ilmaantuvuus on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen $\geq 1/10$

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

melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

Infektiot

Yleinen: Bronkiitti, keuhkokuume, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio

Veri ja imukudos

Yleinen: Anemia

Harvinainen: Trombositopenia

Hyvin harvinainen: Leukopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Yliherkkyys (allergiset reaktiot)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Masennus, mielialan lasku

Melko harvinainen: Unihäiriöt

Hermosto

Hyvin yleinen: Huimaus, päänsärky

Yleinen: Synkopee, presynkopee

Melko harvinainen: Parestesiat

Silmät

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

Sydän

Hyvin yleinen: Sydämen vajaatoiminta

Yleinen: Bradykardia, turvotus, hypervolemia, nesteen kertyminen

Melko harvinainen: AV-katkos, angina pectoris

Verisuonisto

Hyvin yleinen: Hypotensio

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengenahdistus, keuhkoödeema, astma siihen taipuvaisilla potilailla.

Harvinainen: Nenän tukkoisuus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Raajakipu

Munuaiset ja virtsatiet

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

Hyvin harvinainen: Naisten virtsainkontinenssi

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: Erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Heikotus (uupumus)

Yleinen: Kipu, turvotus

Markkinoilletulon jälkeiset tiedot

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.

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

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

Vaikea-asteisia ihon haittavaikutuksia (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, ks. 4.4) ja alopesiaa on todettu.

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

Karvedilolihoidon aikana voi esiintyä aistiharhoja.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten yleisyydet eivät ole annoksesta riippuvaisia huimausta, näköhäiriöitä ja bradykardiaa lukuun ottamatta. Haittavaikutukset huimaus, synkopee, päänsärky ja väsymys ovat yleensä voimakkuudeltaan lieviä ja ilmenevät etenkin hoidon alussa.

Sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta tai nesteiden kertymisestä voi ilmetä, kun sydämen vajaatoimintapotilaiden lääkityksestä titrataan (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta oli hyvin yleisesti raportoitu haittavaikutus sekä lumehoitoa (14,5 %) että karvedilolihoitoa (15,4 %) saaneilla potilailla, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö akuutin sydäninfarktin jälkeen.

Munuaisten toiminnan palautuvaa heikkenemistä on todettu karvedilolihoidon yhteydessä kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostus voi aiheuttaa vakavaa hypotoniaa, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin ja sydämenpysähdyksen. Lisäksi voi esiintyä hengitysvaikeuksia, bronkospasmiä, oksentelua, tajunnantason heikkenemistä sekä kouristelua.

Yliannostuksen hoito

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

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

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi C07AG02

Vaikutusmekanismi

Karvediloli on kahden stereoisomeerin (*R*- ja *S*-karvedilolin) raseeminen seos. Se on monivaikutteinen alfa- ja beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja. Eläinmalleissa molemmilla enantiomeereillä on havaittu alfa-adrenergisia reseptoreita salpaava vaikutus. Beeta-adrenergisten reseptorien salpaus liittyy *S*-enantiomeeriin ja on epäselektiivinen beeta₁- ja beeta₂-adrenergisten reseptorien suhteen. Molemmilla enantiomeereillä on samanlainen alfa₁-adrenergisiä reseptoreja spesifisesti salpaava vaikutus. Suurempina pitoisuuksina karvedilolilla on myös heikko tai kohtalainen kalsiumkanavia salpaava vaikutus.

Karvedilolilla ei ole omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta (ISA). Propranololin tapaan sillä on membraaneja stabiloivia ominaisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sen lisäksi, että karvedilolilla on beeta-adrenergisten reseptorien salpauksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia, jotka on kuvattu tarkemmin seuraavassa kohdassa, se vähentää ääreisverisuonten vastusta alfa₁-adrenergisten reseptorien selektiivisen salpauksen kautta. Sen kalsiumkanavia salpaava vaikutus saattaa myös lisätä verenvirtausta spesifisissä verisuonikudoksissa kuten ihoverisuonissa. Beetasalpausvaikutuksensa kautta karvediloli hillitsee reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa ja vähentää siten reniinin vapautumista, jolloin nesteen kertyminen elimistöön on harvinaista. Se vähentää fenyyliefriinin (α₁-adrenergisten reseptorien agonisti) mutta ei angiotensiini II:n aiheuttamaa verenpaineen nousua.

Karvediloli ei vaikuta haitallisesti seerumin lipidiprofiiliin eikä elektrolyytteihin. HDL:n (high density

lipoprotein) ja LDL:n (low density lipoprotein) suhde säilyy normaalina.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Hypertensio

Karvediloli alentaa hypertensiivisten potilaiden verenpainetta beetasalpauksen ja alfa₁-välitteisen vasodilataation kautta. Jotkin perinteisten beetasalpaajien rajoituksista eivät ilmeisesti koske joitakin vasodilatoivia beetasalpaajia, kuten karvedilolia. Verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista perifeerisen kokonaisvastuksen nousua, jota on havaittu puhtaiden beetasalpaajien käytön yhteydessä. Sydämen syke laskee lievästi. Munuaisten verenvirtaus ja munuaistoiminta säilyvät normaaleina hypertensiivisillä potilailla. Karvedilolin on osoitettu ylläpitävän iskuilavuutta ja vähentävän perifeeristä kokonaisvastusta. Karvediloli ei heikennä elinten verenkiertoa. Karvedilolin pitkäaikaisvaikutus hypertensioon on dokumentoitu useissa kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa.

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.

Suurella lumekontrolloidussa karvedilolitutkimuksessa (COPERNICUS, n = 2 289) potilailla, joilla oli vaikea sydämen systolinen toimintahäiriö ja joiden tila oli vakaa, todettiin, että karvedilolin lisääminen ACE:n estäjällä ja diureetilla toteutettuun hoitoon vähensi kokonaiskuolleisuutta merkittävästi (lumeryhmässä 19,7 % ja karvediloliryhmässä 12,8 %; p = 0,00013). Vuoden kestänyt hoito pelasti 70 potilaan hengen tuhannesta hoidetusta potilaasta (NNT = 14). Äkilliset kuolemat vähenivät 41 %:lla karvediloliryhmässä (4,2 % vs. 7,8 %). Karvedilolihoito vähensi merkittävästi myös sairaalahoidon tarvetta. Lumelääkkeeseen verrattuna sydämen vajaatoiminnasta tai kardiovaskulaarisista oireista johtuva kokonaiskuolleisuus ja sairaalahoido vähenevät karvediloliryhmässä (31 %, 27 % ja 24 %, p < 0,00004). Tulokset olivat johdonmukaisia riippumatta potilaiden iästä ja sukupuolesta tai sairauden etiologiasta tai vaikeusasteesta.

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. Vaikka karvedilolilla on raportoitu mahdollisesti suotuisia vaikutuksia useissa tätä tilaa koskevissa alustavissa ja havainnoivissa selvityksissä, mukaan lukien lihasdystrofian aiheuttamaa sydämen vajaatoimintaa koskevat tutkimukset, satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista saatu näyttö sen tehosta on ollut ristiriitaista ja puutteellista. Näistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen samankaltaisia karvediloliryhmissä ja verrokkiryhmissä. Aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin verrattuna osallistujien määrä oli kuitenkin pieni, eikä lapsille ja nuorille ole vahvistettu optimaalista annostusta, joten saatavilla olevat tiedot eivät riitä karvedilolin turvallisuusprofiilin laatimiseen pediatrialle potilaille. Siksi karvedilolin käyttöön pediatrialle potilaille liittyy turvallisuushuolia, eikä sitä suositella, koska hyötyjä ja riskejä koskevissa tiedoissa on huomattavia puutteita.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annostelun jälkeen karvediloli imeytyy nopeasti. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 25 mg:n kapseli, karvediloli (R- ja S-karvedilolin summa) imeytyi nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 21 mg/l ja se saavutettiin noin 1,5 tunnin kuluttua (t_{max}). C_{max}-

arvojen suhde annokseen on lineaarinen. Suun kautta annettu karvediloli käy läpi laajan ensikierron metabolian, jonka tuloksena sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 25 % aikuisilla miehillä. Karvediloli on rasemaatti, ja *S*-enantiomeeri ilmeisesti metaboloituu *R*-enantiomeeriä nopeammin. *S*-enantiomeerin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 15 % ja *R*-enantiomeerin 31 %. *R*-karvedilolin enimmäispitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen verrattuna *S*-karvedilolin enimmäispitoisuuteen. Ruoka ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen, vaikka huippupitoisuus plasmassa saavutetaan myöhemmin.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on effluksi-kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin rooli karvedilolin dispositiossa vahvistettiin myös *in vivo* terveillä tutkittavilla.

Jakautuminen

Karvediloli on hyvin lipofiilinen yhdiste. Noin 98–99 % karvedilolista sitoutuu plasman proteiineihin. Sen jakautumistilavuus on noin 2 l/kg, maksakirroosipotilailla suurempi.

Biotransformaatio

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

Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkassa tuottavat kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetareseptoreita salpaavaa vaikutusta. Prekliinisten tutkimusten perusteella 4'-hydroksifenolimetaboliitti on beetasalpausvaikutukseltaan noin 13 kertaa karvedilolia potentimpi. Karvediloliin verrattuna näillä kolmella aktiivisella metaboliitilla on heikko vasodilatoiva vaikutus. Metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa matalammat kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbotsolimetaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidantteja, voimakkuudeltaan 30–80-kertaisia karvediloliin nähden.

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

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

Geneettinen polymorfismi

Ihmisillä tehdyn kliinisen farmakokineettisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että CYP2D6 on merkittävä tekijä *R*- ja *S*-karvedilolin metaboliassa. *R*- ja *S*-karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat näin ollen suuremmat, jos potilaalla on hidas CYP2D6-metabolia. CYP2D6-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

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Muiden beetasalpaajien tavoin lääkealtistuksen ja farmakodynaamisen vaikutuksen välillä on ajallinen katkos, ja maksimivaikutus sykkeeseen ja verenpaineeseen saavutetaan myöhemmin kuin suurin pitoisuus plasmassa. CYP2D6-polymorfismin aiheuttamat farmakokineettisten ominaisuuksien erot eivät vaikuttaneet merkittävästi terveiden vapaaehtoisten sykkeeseen ja verenpainevasteeseen. Lisäksi CYP2D6-genotyypin tai -fenotyypin ja karvediloliannoksen tai haittavaikutusten esiintyvyyden välillä ei löytnyt yhteyttä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nämä havainnot voivat johtua aktiivisten metaboliittien aiheuttamista kompensoivista vaikutuksista.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Karvedilolihoito ei vaikuta munuaisten verensaantiin eikä glomerulusfiltraatioon.

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Sydämen vajaatoimintapotilaat

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

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole tilastollista merkitsevää vaikutusta karvedilolin farmakokinetiikkaan hypertensiopotilailla. Iäkkäillä hypertensiopotilailla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin nuoremmilla potilailla. Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin myös iäkkäitä sepelvaltimotautiin sairastuneita potilaita, raportoiduissa haittatapahtumissa ei todettu eroja nuorempien ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Pediatrinen käyttö

Farmakokinetiikasta on rajallisesti tietoa alle 18-vuotiailla. Painon suhteen vakioitu puhdistuma on lapsilla ja nuorilla merkitävästi suurempi kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

maksimivuorokausiannoksiin nähden).

Mutageenisuus

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

Hedelmällisyyden heikentyminen

Kun karvedilolia annettiin suuria annoksia tiineille rotille (≥ 200 mg/mg = ≥ 100 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä), ilmeni epäsuotuisia vaikutuksia tiineyteen ja hedelmällisyyteen. Sikiön fyysinen kasvu ja kehitys viivästyivät annettaessa annoksia ≥ 60 mg/kg (≥ 30 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä).

Teratogeenisuus

Embryotoksisuutta (lisääntyneitä alkion kiinnittymisen jälkeisiä kuolemia) esiintyi, mutta epämuodostumia ei esiintynyt rotilla eikä kaneilla annoksilla 200 mg/kg ja 75 mg/kg tässä järjestyksessä (38–100 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

25 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, povidoni, krosopovidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen (vedetön) piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12,5 mg: 4 vuotta.

25 mg: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12,5 mg: 11868

25 mg: 11017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.01.2021