

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 kongestiivisessä sydämen vajaatoiminnassa

Karvedilolihoidon 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. Munuaisfunktiota on seurattava karvedilolihoidon aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla näitä riskitekijöitä on. Jos munuaisfunktio merkittävästi huononee, karvedilolin annosta on pienennettävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten verenkierron itsesäätely säilyy, eikä glomerulusfiltraatiossa tapahdu muutoksia pitkäkestoisen karvedilolihoidon 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). Kirrospotilailla 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.

Prinzmetalini angiina

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

Keuhkoahtaumatauti

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 annostitruuksen aikana. Karvedilolin annosta on pienennettävä, mikäli hoidon aikana esiintyy merkkejä keuhkoputkien ahtaumisesta.

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.

Anafylaktisen reaktion riski

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt vaikeita anafylaktisia reaktioita useille eri allergeeneille, saattavat beetasalpaajien käytön aikana olla reaktiivisempia altistuksen toistuessa, riippumatta siitä, tapahtuuko altistuminen vahingossa, diagnostisessa tilanteessa tai hoitotilanteessa. Tällaiset potilaat eivät ehkä reagoi allergisen reaktion hoitoon tavallisesti käytettäviin adrenaliiniannoksiin.

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset (SCAR)

Karvedilolihoidon aikana 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, rifampisiin, anestesia-aineiden, sydämen rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, ks. lisätietoja kohdasta 4.5.

Piilolasit

Piilolasien käyttäjä on muistutettava mahdollisesta vähentyneestä kyynelneesten 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 pidä käyttää tätä lääkettä.

Sakkaroosi

Valmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä 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 terapeuttisen 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 minimipitoisuus suureni merkittävästi (2,2-kertaisesti) karvedilolia ja amiodaronia samanaikaisesti saaneilla sydämen vajaatoimintapotilailla verrattuna karvedilolia monoterapiana saaneisiin 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 aiheutua rifampisiin 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 hemodynaamikan 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 seurainta.

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 lääkkeet, 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 seurainta 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 ihmisen rintamaitoon, 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: Trombosytopenia
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, nesteiden 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

Maksaja 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 lääkkeitä käytettyyn välttämättä voida varmistaa.

Karvedilolihoiton 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 oireileväksi, 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. Karvedilolihoiton aikana voi esiintyä aistiharhoja.

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

Karvedilolihoiton aikana saattaa esiintyä hyperhidroosia.

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 lääkitystä 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 karvedilolihoiton 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 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

Yliannostuksen oireet ja merkit

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

Yliannostuksen hoito

Normaalien hoitotoimien lisäksi potilaan elintoimintoja on seurattava sekä tarvittaessa korjattava tehohoitoyksikössä. Seuraavia tukihaittoja 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 kouristelua, voidaan antaa diatsepaamia hitaana i.v. injektiona.

Tärkeää! Jos kyseessä on vakava yliannostustapaus ja potilas on sokissa, tukihaittoja on jatkettava riittävän kauan, koska karvedilolin eliminaatio ja uudelleenjakautuminen ovat todennäköisesti normaalia hitaampia. Vastalääkityksen kesto on riippuvainen yliannoksen vakavuudesta; tukihaittoja 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 fenyyliefriiniin (α_1 -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 beetasalpauksien rajoituksista eivät ilmeisesti koske joitakin vasodilatoivia beetasalpauksia, kuten karvedilolia. Verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista perifeerisen kokonaisvastuksen nousua, jota on havaittu puhtaiden beetasalpauksien käytön yhteydessä. Sydämen syke laskee lievästi. Munuaisten verenvirtaus ja munuaistoiminta säilyvät normaaleina hypertensiivisillä potilailla. Karvedilolin on osoitettu ylläpitävän iskutilavuutta 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 sairaalahoidon tarve vähenivät 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 koskevilla 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 hättätapahtumat olivat yleisesti ottaen samankaltaisia karvediloliryhmissä ja verokkiryhmissä. 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 koskevilla tiedoilla 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 $\mu\text{g/l}$ 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 oraallinen 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 eliminoituvat 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 hydroksikarbatsolimetaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidanteja, 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-genotyypin 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 % erittyy 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 valmiste otetaan suun kautta, *S*-karvedilolin kokonaispuhdistuma elimistöä 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 löytynyt 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 potilaalle, 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 merkitsevästi 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/kg $= \geq 100$ 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, krospovidoni, magnesiumstearaatti, kolloidinen (vedetön) piidioksidi. Väriaineina keltainen ja punainen rautaoksidi (E172).

25 mg tabletti: laktoosimonohydraatti, sakkaroosi, povidoni, krospovidoni, 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 pakkaus koko (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

05.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardiol 12,5 mg tabletter
Cardiol 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

12,5 mg: en tablett innehåller 59,1 mg laktos (som laktosmonohydrat) och 12,5 mg sackaros.
25 mg: en tablett innehåller 10 mg laktos (som laktosmonohydrat) och 25 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

12,5 mg delbar tablett: ljusbrun, rund tablett (diameter cirka 7 mm) med dubbel brytskåra och präglad med koderna H3 och BM.

25 mg delbar tablett: vit till svagt gul, rund tablett (diameter cirka 7 mm) med dubbel brytskåra och präglad med koderna D5 och BM.

Tabletten/tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Angina pectoris. Hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Administrering av läkemedlet en gång dagligen rekommenderas. Karvedilol kan användas vid behandling av hypertoni som enda läkemedel eller i kombination med andra blodtryckssänkande läkemedel, särskilt tiaziddiuretika.

Vuxna: Rekommenderad startdos är 12,5 mg en gång dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg per dag. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare, med minst två veckors mellanrum. Rekommenderad maximal dos är 50 mg antingen en gång dagligen eller uppdelat på två mindre doser.

Äldre patienter: Rekommenderad startdos vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket kan vara tillräckligt också vid fortsatt behandling. Om adekvat respons inte uppnås med denna dos kan dosen gradvis ökas ytterligare, med minst två veckors mellanrum. Rekommenderad maximal dos är 50 mg en gång dagligen eller uppdelat på två mindre doser.

Angina pectoris

Karvedilol lämpar sig för behandling av kronisk stabil angina, asymtomatisk hjärtmuskelischemi, instabil angina och vänsterkammardysfunktion i samband med ischemisk hjärtsjukdom.

Vuxna: Rekommenderad startdos är 12,5 mg två gånger dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare, med minst två veckors mellanrum. Rekommenderad maximal dos är 100 mg uppdelat på mindre doser (två gånger dagligen).

Äldre patienter: Samma som ovan, men rekommenderad maximal dos är 50 mg per dag.

Hjärtsvikt

Karvedilol kan administreras vid sidan av konventionell behandling men även som enda läkemedel för de patienter som inte tolererar ACE-hämmare eller som inte använder några andra läkemedel mot hjärtsvikt. Doseringen bestäms individuellt. Det rekommenderas att behandlingen alltid inleds med en låg dos (3,125 mg två gånger dagligen). En lämplig dosnivå väljs genom att gradvis öka dosen samtidigt som patientens tillstånd övervakas noga.

Doser av digitalis, diuretika och ACE-hämmare ska stabiliseras innan behandling med karvedilol påbörjas.

Startdosen är 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor. Om denna dos tolereras väl kan karvediloldosen ökas i intervall på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, sedan till 12,5 mg två gånger dagligen och därefter till 25 mg två gånger dagligen. Det rekommenderas att dosen höjs till den högsta nivån som tolereras av patienten.

Rekommenderad maximal dos för patienter med lindrig till medelsvår hjärtsvikt är 25 mg två gånger dagligen för de som väger mindre än 85 kg och 50 mg två gånger dagligen för de som väger mer än 85 kg.

Rekommenderad maximal dos vid svår hjärtsvikt är 25 mg två gånger dagligen. I början av behandlingen kan övergående försämring av symtomen förekomma. Behandlingen behöver vanligtvis inte avbrytas på grund av detta. Före varje dosökning ska patienten undersökas med avseende på eventuella symtom på förvärrad hjärtsvikt eller symtom på kraftig vasodilatation (hypotoni, vätskeretention). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom att öka diuretikadosen; karvediloldosen ska inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. I vissa fall kan det vara nödvändigt att minska karvediloldosen eller att tillfälligt avbryta behandlingen helt och hållet. Även i dessa fall kan dositeringen av karvedilol ofta fortsätta med lyckat resultat.

Om behandlingen med karvedilol avbryts för en längre tid än två veckor rekommenderas att den återupptas med dosen 3,125 mg två gånger dagligen och att dosen ökas gradvis enligt ovanstående rekommendation.

Särskilda doseringsanvisningar

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion: Karvedilol är kontraindicerat hos patienter med kliniskt manifest leverdysfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: Det saknas evidens till stöd för dosjustering.

Pediatrik population

Data om karvedilols effekt och säkerhet för barn och ungdomar under 18 år är otillräckliga (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta karvedilol i samband med måltid, vilket resulterar i långsammare absorption och lägre risk för ortostatisk hypotoni.

Behandlingstid

Karvedilol ges som långtidsbehandling. Liksom med alla betablockerare ska behandlingen inte avbrytas abrupt (se avsnitt 4.4). Detta är särskilt viktigt för patienter med samtidig kranskärslsjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Karvedilol får inte ges till patienter med:

- överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- instabil/dekompenserad hjärtsvikt
- kliniskt manifest leverdysfunktion.

Liksom andra betablockerare får karvedilol inte ges till patienter med:

- atrioventrikulärt block (AV-block) grad II eller III (såvida inte permanent pacemaker är insatt)
- svår bradykardi (< 50 slag/min.)
- sjuk sinusknuta (inklusive sinoatriellt block)
- svår hypotoni (systoliskt blodtryck < 85 mmHg)
- kardiogen chock
- bronkospasm eller astma i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtsvikt

Hypotoni på grund av kraftig vasodilation behandlas initialt genom att minska dosen diuretika. Om symtomen kvarstår kan dosen av eventuella ACE-hämmare minskas. Karvediloldosen kan dessutom minskas vid behov. Karvediloldosen ska inte ökas igen förrän symtom på förvärrad hjärtsvikt eller symtom orsakade av vasodilation är under kontroll. När karvedilol används i kombination med digitalis är det viktigt att komma ihåg att både digitalis och karvedilol förlänger AV-överledningstiden (se avsnitt 4.5).

Njurfunktion vid kongestiv hjärtsvikt

Under behandling med karvedilol har njursvikt observerats hos patienter med lågt blodtryck (systoliskt blodtryck < 100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och generaliserad ateroskleros och/eller underliggande njurfunktionsnedsättning. Hos hjärtsviktpatienter med dessa riskfaktorer ska njurfunktionen därför kontrolleras under behandling med karvedilol. Om njurfunktionen försämras kraftigt ska karvediloldosen minskas.

Nedsatt njurfunktion

Autoregleringen av det renala blodflödet samt den glomerulära filtrationen förblir oförändrade under långtidsbehandling med karvedilol. Justering av karvediloldosen är inte motiverat hos patienter med medelsvår till svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Karvedilol är kontraindicerat hos patienter med kliniskt manifest leverdysfunktion (se avsnitt 4.3). En farmakokinetisk studie av patienter med levercirros har visat att exponeringen (AUC) för karvedilol ökade 6,8-faldigt hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med friska studiedeltagare.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om hjärtfrekvensen minskar till färre än 55 slag per minut och tecken på bradykardi uppstår ska karvediloldosen minskas.

Prinzmetals angina

Icke-selektiva betablockerare kan framkalla bröstsmärta hos patienter med Prinzmetals angina. Även

om karvedilols alfablockerande effekt skulle kunna förhindra sådana symtom saknas erfarenhet av användning av karvedilol mot denna sjukdom. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med konstaterad eller misstänkt Prinzmetals angina.

Diabetes

Försiktighet ska iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med diabetes mellitus, eftersom detta kan vara associerat med försämrad blodsockerkontroll. Karvedilol kan maskera eller lindra symtom på akut hypoglykemi (se avsnitt 4.5). Hos patienter med diabetes och hjärtsvikt kan en försämrad glukosbalans ibland förekomma vid användning av karvedilol. Patienter som har diabetes och som tar karvedilol ska därför övervakas noga genom regelbundna mätningar av blodsockernivåerna och genom att vid behov justera diabetesmedicineringsplanen.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Karvedilol ska inte användas hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom som inte behandlas med orala eller inhaleda läkemedel, om inte nytta bedöms överväga risken. Om karvedilol ges till dessa patienter ska de övervakas noga när behandling med karvedilol inleds och under dosjustering. Karvediloldosen ska minskas om tecken på bronkkonstriktion förekommer under behandlingen.

Perifera kärlsjukdomar och Raynauds syndrom

Eftersom karvedilol är en käravidgande betablockerare är en försämring av perifera kärlsjukdomar mindre sannolik än med traditionella betablockerare. För närvarande är den kliniska erfarenheten med denna patientpopulation dock begränsad. Detsamma gäller för Raynauds syndrom.

Tyreotoxikos

I likhet med andra betablockerare kan karvedilol maskera symtom på tyreotoxikos.

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom ska en alfablockerare sättas in innan någon betablockerare används. Även om karvedilol har såväl alfa- som betablockerande egenskaper finns det ingen erfarenhet av användning av läkemedlet mot detta tillstånd. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt feokromocytom.

Överkänslighet

Karvedilol ska ges med försiktighet till patienter som tidigare haft allvarliga överkänslighetsreaktioner och till patienter som genomgår hyposensibiliseringsbehandling, eftersom betablockerare kan öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner.

Risk för anafylaktisk reaktion

Patienter som tar betablockerare och har anamnes på allvarlig anafylaktisk reaktion på olika allergener kan vara mer reaktiva vid upprepad utsättning och återinsättning, vare sig den är oavsiktlig, diagnostisk eller terapeutisk. Dessa patienter svarar möjligen inte på de adrenalindoser som vanligen används för att behandla allergiska reaktioner.

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Under behandling med karvedilol har mycket sällsynta fall av svåra kutana biverkningar, såsom toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), rapporterats (se avsnitt 4.8). Behandlingen med karvedilol ska sättas ut permanent om patienten uppvisar en svår kutan biverkning som eventuellt är relaterad till karvedilolbehandlingen.

Psoriasis

Försiktighet ska iakttas när betablockerare ordineras till patienter med psoriasis, eftersom hudsymtomen kan förvärras.

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 för mer information.

Kontaktlinser

Kontaktlinsanvändare ska informeras om att tårproduktionen kan minska.

Utsättningssyndrom

Behandlingen med karvedilol, liksom med andra betablockare, ska inte avbrytas plötsligt. Detta gäller särskilt för patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Karvedilolbehandlingen ska sättas ut gradvis inom några dagar, exempelvis genom att halvera dygnsdosen var tredje dag.

Laktos

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

Sackaros

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan karvedilol och andra läkemedel kan vara farmakokinetiska (plasmakoncentration) och/eller farmakodynamiska (farmakologisk effekt).

Farmakokinetiska interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner kan förekomma under absorptionsfasen via P-glykoprotein och/eller i den metabola fasen via CYP450-systemet.

Karvedilol påverkar P-glykoproteinets funktion både som substrat och som hämmare. Biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein kan därför öka vid samtidig administrering av karvedilol. Biotillgängligheten för karvedilol kan även förändras av läkemedel som inducerar eller hämmar P-glykoprotein.

Nedan följer några exempel på farmakokinetiska interaktioner:

Karvedilols effekter på andra läkemedels farmakokinetik

Digoxin: I en del studier på friska studiedeltagare och på patienter med hjärtsvikt har digoxin-exponeringen visats öka med upp till 20 %. En signifikant större effekt observerades hos manliga patienter jämfört med kvinnliga patienter. Övervakning av digoxinkoncentrationerna rekommenderas vid initiering, justering eller avbrytande av karvedilolbehandling. Karvedilol påverkade inte intravenöst administrerat digoxin.

Ciklosporin och takrolimus: I två studier på njur- och hjärttransplanterade patienter som fick ciklosporin peroralt observerades en ökning av ciklosporinkoncentrationerna i plasma när behandling med karvedilol inleddes. Karvedilol förefaller öka exponeringen för peroralt administrerat ciklosporin med cirka 10–20 %. För att upprätthålla en terapeutisk ciklosporinkoncentration var det nödvändigt att minska ciklosporindosen med i genomsnitt 10–20 %. Interaktionsmekanismen är inte känd men kan vara kopplad till karvedilolframkallad hämning av P-glykoproteinets aktivitet i tarmen. Därför rekommenderas noggrann övervakning av ciklosporinkoncentrationen i plasma när behandlingen med karvedilol inleds samt justering av ciklosporindosen efter behov. Intravenöst administrerat ciklosporin förväntas inte interagera med karvedilol. Takrolimus är ett substrat för P-glykoprotein, och karvedilol kan därmed också öka plasmakoncentrationen av takrolimus.

Andra läkemedels och substansers effekter på karvedilols farmakokinetik

Såväl inducerare som hämmare av cytokrom CYP2D6 och CYP2C9 kan påverka den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol stereoselektivt, vilket kan leda till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol (se avsnitt 5.2). Några exempel som

observerats hos patienter eller friska studiedeltagare anges nedan, men denna lista är inte uttömmande.

Amiodaron: I en *in vitro*-studie på humana levermikrosomer visades att amiodaron och desetyl-amiodaron hämmade oxidation av *R*- och *S*-karvedilol. Minimum koncentrationen av *R*- och *S*-karvedilol ökade signifikant 2,2-faldigt hos patienter med hjärtsvikt som fick karvedilol och amiodaron samtidigt, jämfört med patienter som fick karvedilol som monoterapi. Effekten på *S*-karvedilol tillskrevs amiodaronmetaboliten desetylamiodaron, som är en potent CYP2C9-hämmare. Det rekommenderas att den betablockerande effekten hos patienter som använder karvedilol och amiodaron samtidigt övervakas.

Rifampicin: I en studie på 12 friska studiedeltagare som fick rifampicin samtidigt sågs en minskad exponering för karvedilol på cirka 60 %, och effekten av karvedilol på det systoliska blodtrycket konstaterades vara nedsatt. Mekanismen bakom denna interaktion är okänd, men den kan bero på rifampicins induktion av P-glykoprotein i tarmen. Noggrann övervakning av den betablockerande effekten är nödvändig hos patienter som använder karvedilol och rifampicin samtidigt.

Fluoxetin och paroxetin: I en randomiserad cross over-studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig användning av fluoxetin (en potent CYP2D6-hämmare) i stereoselektiv hämning av karvedilolmetabolismen. Jämfört med placebogruppen ökade AUC för *R*-enantiomeren med i genomsnitt 77 % och för *S*-enantiomeren med 35 %. Dock sågs inga skillnader avseende biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan behandlingsgrupperna. Effekten av en engångsdos paroxetin (en potent CYP2D6-hämmare) på karvedilol undersöktes hos 12 friska studiedeltagare efter en oral engångsdos. Trots en signifikant ökning av exponeringen för *R*- och *S*-karvedilol sågs inga kliniska effekter hos dessa friska studiedeltagare.

Alkohol: Samtidig konsumtion av alkohol kan påverka karvedilols antihypertensiva effekt och orsaka olika biverkningar. Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter, vilket möjligen förstärker blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är svårslösligt i vatten men lösligt i etanol kan alkohol påverka hastigheten och/eller omfattningen av den intestinala absorptionen av karvedilol genom att öka dess löslighet. Det har dessutom visats att karvedilol delvis metaboliseras 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.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller orala diabetesläkemedel: Läkemedel som påverkar betablokad kan förstärka effekten av insulin och orala diabetesläkemedel. Symtomen på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (särskilt takykardi). Regelbundna kontroller av blodsockernivån rekommenderas för patienter som använder insulin eller orala diabetesläkemedel.

Läkemedel som orsakar underskott av katekolaminer: Patienter som tar betablockerare samtidigt med läkemedel som minskar mängden katekolaminer (t.ex. reserpin och MAO-hämmare) ska observeras noggrant för tecken på hypotoni och/eller svår bradykardi.

Digoxin: Samtidig användning av betablockerare och digoxin kan leda till additiv förlängning av AV-överledningstiden.

Icke-dihydropyridinbaserade kalciumantagonister, amiodaron eller andra antiarytmika: I kombination med karvedilol kan dessa läkemedel öka risken för AV-överledningsstörningar. Enstaka fall av överledningsstörningar har observerats vid samtidig användning av karvedilol och diltiazem, i sällsynta fall associerade med försämrad hemodynamik. Liksom med andra betablockerare rekommenderas övervakning av EKG och blodtryck vid samtidig användning av oralt karvedilol och icke-dihydropyridinbaserade kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron och

andra antiarytmika.

Klonidin: Samtidig användning av klonidin och betablockerare kan förstärka den blodtryckssänkande och pulssänkande effekten. Vid utsättning av kombinationsbehandling med betablockerare och klonidin måste betablockeraren sättas ut först. Klonidin sätts ut flera dagar senare genom gradvis minskning av dosen.

Antihypertensiva läkemedel: Liksom andra läkemedel med betablokerande verkan kan karvedilol förstärka effekterna av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande effekt (t.ex. alfa₁-receptorblockerare) eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen.

Anestetika: Möjliga negativa inotropa och hypotensiva interaktioner mellan karvedilol och anestetika ska beaktas vid anestesi.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat): Kombinationsbehandling med NSAID-preparat och betablockerare kan höja blodtrycket och reducera betablockerarnas blodtryckssänkande effekt.

Bronkvidgande betaagonister: De icke-selektiva betablockerarna försvagar betaagonisters bronkvidgande effekt. Patienterna ska övervakas noga vid samtidig användning av dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Karvedilol rekommenderas inte under graviditet eller amning.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den möjliga risken för människa är okänd.

Betablockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan leda till fosterdöd samt missfall och prematura förlossningar. Fostret eller det nyfödda barnet kan dessutom få biverkningar orsakade av beta-blockaden (särskilt hypoglykemi och bradykardi). Det nyfödda barnet har en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer. Det finns inga belägg från djurstudier för att karvedilol har teratogena effekter.

Amning

Karvedilol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, vilket är orsaken till att mödrar som får karvedilol inte ska amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Vissa individer kan uppleva försämrad uppmärksamhet, särskilt när behandlingen inleds och när ändringar i behandlingen görs samt vid dosökningar och vid samtidigt intag av alkohol. Karvedilol har ingen känd negativ effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner när en god terapeutisk balans upprätthålls.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar i samband med användning av karvedilol är i allmänhet inte dosberoende (med undantag för yrsel, synrubbingar och bradykardi) och inte heller beroende av indikationen (undantag från detta anges under rubriken "Beskrivning av utvalda biverkningar" i slutet av detta avsnitt).

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av karvedilol. Frekvenserna klassificeras enligt 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 ($< 1/10\ 000$)

Infektioner och infestationer

Vanliga: bronkit, lunginflammation, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi

Mindre vanliga: trombocytopeni

Mycket sällsynta: leukopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighet (allergiska reaktioner)

Metabolism och nutrition

Vanliga: viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad blodsockerbalans (hyperglykemi, hypoglykemi)
hos patienter med diabetes mellitus

Psykiska störningar

Vanliga: depression, nedstämdhet

Mindre vanliga: sömnsvårigheter

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel, huvudvärk

Vanliga: synkope, presynkope

Mindre vanliga: parestesi

Ögon

Vanliga: synrubbningar, minskad tårproduktion (torra ögon), ögonirritation

Hjärtat

Mycket vanliga: hjärtsvikt

Vanliga: bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeretention

Mindre vanliga: AV-block, angina pectoris

Blodkärl

Mycket vanliga: hypotoni

Vanliga: ortostatisk (lägesrelaterad) hypotoni, perifera cirkulationsrubbningar (kalla extremiteter, perifer vaskulär sjukdom, försämring av claudicatio intermittens samt Raynauds syndrom)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter

Sällsynta: nästäppa

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: förhöjda koncentrationer av leverenzym i blodet (ALAT, ASAT och gamma-GT)

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: hudreaktioner (t.ex. allergiskt exantem, dermatit, urtikaria, pruritus, psoriasis- eller lichen planusliknande hudlesioner), alopeci

Mycket sällsynta: svåra hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: smärta i extremiteter

Njurar och urinvägar

Vanliga: njursvikt och njurdysfunktion hos patienter med diffus vaskulär sjukdom och/eller nedsatt njurfunktion, miktionsrubbningsar

Mycket sällsynta: urininkontinens hos kvinnor

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: erektil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: svaghet (trötthet)

Vanliga: smärta, ödem.

Data som inkommit efter godkännande för försäljning

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 läkemedels-exponeringen.

Under behandling med karvedilol har reversibel försämring av njurfunktionen observerats hos hjärtsviktpatienter med lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och generaliserad ateroskleros och/eller underliggande njursvikt.

Icke-selektiva betablockerare kan även försämra glukostoleransen, förvärra manifest diabetes och störa blodsockerbalansen, orsaka att latent diabetes blir manifest eller försämra blodsockerkontrollen vid redan diagnostiserad diabetes.

Svåra kutana biverkningar (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, se avsnitt 4.4) och alopeci har observerats.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen sätts ut.

Hallucinationer kan förekomma under behandling med karvedilol.

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

Hyperhidros kan uppstå under behandling med karvedilol.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsfrekvenserna är inte dosberoende, med undantag av yrsel, synrubbningsar och bradykardi. Biverkningarna yrsel, synkope, huvudvärk och trötthet är vanligtvis lindriga och uppträder särskilt i början av behandlingen.

Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention kan förekomma vid titrering av läkemedelsdosen för patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt var en mycket vanlig biverkning både i gruppen som fick placebo (14,5 %) och i gruppen som behandlades med karvedilol (15,4 %) hos patienter med vänsterkammardysfunktion 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).

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

4.9 Överdoser

Tecken och symtom på överdosering

Överdoser kan orsaka allvarlig hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusarrest och hjärtstillestånd. Andningsproblem, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och kramper kan också förekomma.

Behandling av överdosering

Förutom allmänt understödande behandling ska vitala funktioner övervakas och vid behov korrigeras på intensivvårdsavdelning. Följande understödande behandlingar kan användas:

Atropin: 0,5–2 mg intravenöst (för behandling av svår bradykardi).

Glukagon: initialt 1–10 mg intravenöst följt av 2–5 mg/timme som en långtidsinfusion (för att upprätthålla kardiovaskulär funktion).

Sympatomimetika, enligt deras effekt och patientens vikt: dobutamin, isoprenalin eller adrenalin.

Om perifer vasodilation är det dominerande symtomet på överdosering ska patienten ges noradrenalin eller etilefrin. Patientens kardiovaskulära status måste övervakas kontinuerligt.

Om en patient har bradykardi som inte svarar på läkemedelsbehandling ska pacemakerbehandling inledas.

Vid behandling av bronkospasm ska patienten ges betasympatomimetika (som spray eller intravenöst vid otillräcklig effekt av sprayen) eller intravenöst teofyllin. Vid krampanfall kan diazepam administreras som en långsam intravenös injektion.

Viktigt! Vid allvarlig överdosering med symtom på chock ska understödande behandling fortsätta så länge som det behövs, eftersom eliminering och redistribution av karvedilol troligtvis sker långsammare än normalt. Hur länge behandlingen med antidot ska pågå beror på överdoseringens allvarlighetsgrad; understödande behandling ska ges tills patientens tillstånd har stabiliserats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG02

Verkningsmekanism

Karvedilol är ett racemat av två stereoisomerer (*R*- och *S*-karvedilol). Det blockerar både alfa- och betaadrenerga receptorer. I djurmodeller har båda enantiomererna konstaterats ha en blockerande effekt på alfaadrenerga receptorer. Den betaadrenerga receptorblockaden är associerad med *S*-enantiomeren och är icke-sektiv i förhållande till beta₁- och beta₂-adrenerga receptorer. Båda enantiomererna har likadana, specifika blockerande effekter på alfa₁-adrenerga receptorer. Vid högre koncentrationer har karvedilol även en svag till måttlig kalciumkanalblockerande effekt.

Karvedilol har ingen egenstimulerande effekt (ISA-effekt). I likhet med propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Farmakodynamisk effekt

Utöver de kardiovaskulära effekterna till följd av blockad av betaadrenerga receptorer, som beskrivs närmare i följande avsnitt, reducerar karvedilol det perifera kärlmotståndet genom selektiv blockad av alfa₁-adrenerga receptorer. Den kalciumkanalblockerande effekten kan dessutom öka blodflödet i specifika kärlvävnader, t.ex. i blodkärl i huden. Genom den betablockerande effekten dämpar karvedilol renin-angiotensin-aldosteronsystemet, varvid frisättningen av renin minskar, vilket i sin tur gör att vätskeretention är sällsynt. Det förstärker blodtryckshöjningen som induceras av fenylefrin (en alfa₁-adrenerg receptoragonist) men inte den blodtryckshöjning som induceras av angiotensin II.

Karvedilol har ingen negativ effekt på serumlipidprofilen eller elektrolyter. Förhållandet mellan HDL

(high density lipoprotein) och LDL (low density lipoprotein) förblir normalt.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har visat att karvedilolinducerad vasodilation och betablockad leder till följande effekter hos patienter:

Hypertoni

Karvedilol sänker blodtrycket hos hypertensiva patienter genom en kombination av betablockad och alfa₁-medierad vasodilation. Vissa begränsningar hos traditionella betablockerare verkar inte gälla en del av de vasodilaterande betablockerarna, såsom karvedilol. Ett minskat blodtryck associeras inte med en samtidig ökning i totalt perifert motstånd, vilket observerats med rena betablockerare. Hjärtfrekvensen reduceras något. Renalt blodflöde och njurfunktion bibehålls på normal nivå hos hypertensiva patienter. Karvedilol har visats bibehålla slagvolymen och minska totalt perifert kärlmotstånd. Blodförsörjningen till organen påverkas inte av karvedilol. Karvedilols långtidseffekt på hypertoni har dokumenterats i flera dubbelblinda kontrollerade studier.

Kronisk hjärtsvikt

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

En stor placebokontrollerad studie med karvedilol (COPERNICUS, n = 2 289) hos patienter med stabil, svår systolisk dysfunktion visade att tillägg av karvedilol till behandling med ACE-hämmare och diuretika signifikant reducerade den totala mortaliteten (med 19,7 % i placebogruppen och 12,8 % i karvedilolgruppen; p = 0,00013).

Ett års behandling sparade 70 liv per tusen behandlade patienter (NNT = 14). Akuta dödsfall minskade med 41 % i karvedilolgruppen (4,2 % jämfört med 7,8 %). Karvedilolbehandling reducerade även behovet av sjukhusinläggning signifikant. Jämfört med placebo minskade den totala mortaliteten och antalet sjukhusinläggningar till följd av antingen hjärtsvikt eller kardiovaskulära symtom i karvedilolgruppen (31 %, 27 % och 24 %, p < 0,00004). Resultaten var konsekventa oberoende av patienternas ålder och kön samt sjukdomens etiologi och svårighetsgrad.

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. Även om potentiellt gynnsamma effekter av karvedilol har rapporterats i ett antal preliminära studier och observationsstudier av detta tillstånd, inklusive studier av hjärtsvikt till följd av muskeldystrofi, har evidensen för dess effekt i randomiserade och kontrollerade studier varit motstridig och ofullständig.

Säkerhetsdata från dessa studier tyder på att biverkningarna i allmänhet var jämförbara i karvedilolgrupperna och kontrollgrupperna. 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. Användning av karvedilol hos pediatrika patienter är därför förknippat med en säkerhetsrisk och rekommenderas inte, eftersom det finns betydande brister i data beträffande nytta och risker.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Karvedilol absorberas snabbt efter oral administrering. Efter oral administrering av en 25 mg kapsel till friska frivilliga absorberades karvedilol (summa av R- och S-karvedilol) snabbt, och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) på 21 µg/l uppnåddes efter cirka 1,5 timme (t_{max}). Det finns ett linjärt samband mellan C_{max}-värdena och dosen. Efter oral administrering genomgår karvedilol omfattande förstapassagemetabolism som leder till en absolut biotillgänglighet på cirka 25 % hos vuxna män. Karvedilol är ett racemat, och S-enantiomeren verkar metaboliseras snabbare än R-enantiomeren. Den absoluta orala biotillgängligheten är 15 % för S-enantiomeren jämfört med 31 % för R-enantiomeren.

Den maximala plasmakoncentrationen av *R*-karvedilol är ungefär dubbelt så hög som den maximala plasmakoncentrationen av *S*-karvedilol. Mat påverkar inte biotillgängligheten, även om den maximala plasmakoncentrationen uppnås senare.

In vitro-studier har visat att karvedilol är ett substrat för efflux-transportproteinet P-glykoprotein. P-glykoproteinets roll i karvedilols disposition bekräftades även *in vivo* hos friska studiedeltagare.

Distribution

Karvedilol är starkt lipofilt. Cirka 98–99 % av karvedilol är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 2 l/kg, högre hos patienter med levercirros.

Metabolism

Hos människa metaboliseras karvedilol i stor utsträckning i levern genom oxidation och konjugation till flera metaboliter som främst utsöndras i gallan. Enterohepatisk cirkulation av den icke-metaboliserade substansen har påvisats hos djur.

Demetylering och hydroxylering vid fenolringen ger tre aktiva metaboliter med blockerande effekt på betareceptorer. Prekliniska studier har visat att 4'-hydroxifenolmetaboliten har en betablockerande effekt som är cirka 13 gånger högre än effekten för karvedilol. I jämförelse med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter en svag vasodilaterande effekt. Hos människa är metabolitkoncentrationerna cirka 10 gånger lägre än koncentrationerna av karvedilol. Två av karvedilols hydroxikarbazol-metaboliter är mycket potenta antioxidanter, med en 30–80 gånger högre styrka 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-enzym, 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

Efter oral administrering av karvedilol i en engångsdos på 50 mg utsöndrades cirka 60 % i gallan och eliminerades inom 11 dagar som metaboliter i feces. Efter en oral engångsdos utsöndras endast cirka 16 % i urinen som karvedilol eller dess metaboliter. Mindre än 2 % utsöndras i oförändrad form i urinen. Efter en intravenös infusion av 12,5 mg karvedilol till friska frivilliga var plasmaclearance cirka 600 ml/min och eliminationshalveringstiden cirka 2,5 timmar. Hos samma individer var halveringstiden för en 50 mg kapsel 6,5 timmar vilket motsvarar absorptionshalveringstiden för kapsel. Efter peroral administrering är totalclearance för *S*-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för *R*-karvedilol.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I likhet med andra betablockerare finns en tidsmässig separation mellan läkemedelsexponering och farmakodynamisk verkan, och maximal effekt på hjärtfrekvens och blodtryck uppnås senare än maximal plasmakoncentration. Skillnader i farmakokinetiska egenskaper på grund av CYP2D6-polymorfism påverkade inte hjärtfrekvens och blodtrycksrespons i någon betydande utsträckning hos friska frivilliga. Det fanns dessutom inget samband mellan CYP2D6-genotyp eller -fenotyp och karvediloldos eller biverkningsfrekvens hos patienter med hjärtsvikt. Dessa observationer kan bero på kompensatoriska effekter av aktiva metaboliter.

Farmakokinetik i särskilda grupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Karvedilolbehandling påverkar inte renalt blodflöde eller glomerulär filtration.

Hos patienter med hypertoni och nedsatt njurfunktion har inga signifikanta förändringar av AUC-värden, halveringstid i elimineringsfasen eller maximala plasmakoncentrationer konstaterats med karvedilol.

Den renala eliminationen blir långsammare hos patienter med nedsatt njurfunktion, men förändringarna av de farmakokinetiska parametrarna är dock små.

Flera öppna studier har visat att karvedilol är effektivt vid behandling av renal hypertoni, även efter njurtransplantation och hos patienter som har kronisk njursvikt eller får behandling med hemodialys. Karvedilol sänker gradvis blodtrycket på både dialysdagar och vilodagar. Den blodtryckssänkande effekten är snarlik den som ses hos patienter med normal njurfunktion. Karvedilol elimineras inte genom dialys eftersom det inte kan passera dialysmembranet, troligen på grund av den omfattande plasmaproteinbindningen.

Baserat på resultat från jämförande studier på patienter som står på hemodialys har man uppskattat att karvedilol är mer potent och tolereras bättre än kalciumantagonister.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Karvedilol är kontraindicerat hos patienter med kliniskt diagnostiserad leverdysfunktion. En farmakokinetisk studie på patienter med cirros visade att exponeringen för karvedilol (AUC) var 6,8 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska studiedeltagare.

Patienter med hjärtsvikt

I en studie av 24 patienter med hjärtsvikt var clearance av *R*- och *S*-karvedilol signifikant lägre än beräknat clearance hos friska frivilliga studiedeltagare. Resultaten tyder på att farmakokinetiken för *R*- och *S*-karvedilol förändras signifikant vid hjärtsvikt.

Äldre patienter

Ålder har ingen statistiskt signifikant effekt på karvedilols farmakokinetik hos patienter med hypertoni. I en studie av äldre hypertoni-patienter var biverkningsprofilen snarlik den som setts hos yngre patienter. I en annan studie, som även omfattade äldre patienter med kranskärslsjukdom, konstaterades inga skillnader i de rapporterade biverkningarna mellan yngre och äldre patienter.

Pediatrisk användning

Det finns begränsat med information om farmakokinetiken hos barn under 18 år. Viktstandardiserad clearance är signifikant högre hos barn och ungdomar än hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga karcinogena effekter har observerats i studier på råttor och möss som gavs karvedilol i doser om 75 mg/kg respektive 200 mg/kg (38–100 gånger maximal dygnsdos för människa).

Mutagenicitet

I studier på däggdjur och andra djurstudier *in vitro* eller *in vivo* har karvedilol inte visats vara mutagen.

Nedsatt fertilitet

När karvedilol gavs till dräktiga råttor i höga doser (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 gånger högre än den maximala dygnsdosen för människa) observerades ogynnsamma effekter på dräktighet och fertilitet. Fostrets fysiska tillväxt och utveckling försenades vid administrering av doser på ≥ 60 mg/kg (≥ 30 gånger högre än den maximala dygnsdosen för människa).

Teratogenicitet

Embryotoxicitet (ökad embryodöd efter implantation) förekom men inga deformiteter sågs hos råttor eller 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

12,5 mg tablett: laktosmonohydrat, sackaros, povidon, krosopovidon, magnesiumstearat, kolloidal (vattenfri) kiseldioxid. Färgämnen är gul och röd järnoxid (E172).

25 mg tablett: laktosmonohydrat, sackaros, povidon, krosopovidon, magnesiumstearat, kolloidal (vattenfri) kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

12,5 mg: 4 år.

25 mg: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium), 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 11868

25 mg: 11017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.7.1995 (12,5 mg), 9.8.1993 (25 mg)

Datum för den senaste förnyelsen: 13.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.05.2023