

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carvedilol Hexal 3,125 mg tabletit
Carvedilol Hexal 6,25 mg tabletit
Carvedilol Hexal 12,5 mg tabletit
Carvedilol Hexal 25 mg tabletit
Carvedilol Hexal 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3,125 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 61,85 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 6,25 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 58,71 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 52,73 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 25 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 105,93 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 50 mg karvedilolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 211,85 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

3,125 mg: Vaaleanpunainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C1.

6,25 mg: Keltainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C2.

12,5 mg: Tumman vaaleanpunainen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C3.

25 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C4.

50 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä C5.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertensio
- Krooninen stabiili angina pectoris
- Keskivaikean ja vaikean stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan lisähoito yhdessä tavanomaisen hoidon kanssa (kuten ACE:n estäjien ja diureettien kanssa, digitaalisen kanssa tai ilman).

Huom. (jos valmistetta käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon):

Karvedilolihoidon saa aloittaa vain, jos potilaan tila on stabilisoitu tavanomaisella sydämen vajaatoiminnan perushoidolla eli käytössä olevan tavanomaisen hoidon annos on ollut vakaa vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoidon aloittamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Carvedilol Hexal on saatavana viitenä vahvuutena: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg ja 50 mg.

Verenpainetauti

Karvedilolia voidaan käyttää verenpainetaudin hoitoon yksinään tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, erityisesti tiatsididiureettien kanssa. Annostelua kerran vuorokaudessa suositellaan. Suurin suositeltu kerta-annos on 25 mg ja vuorokausiannos 50 mg.

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 suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Vanhukset: 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 suurentaa vähitellen, kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen stabiili angina pectoris

Karvediloli sopii kroonisen stabiilin angina pectoriksen, oireettoman sydänlihaskemian, epästabiiliin angina pectoriksen ja iskeemiseen sydänsairauteen liittyvän vasemman kammion toimintahäiriön hoitoon. Annostelua kahdesti vuorokaudessa suositellaan.

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 suurentaa vähitellen, kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 mg jaettuna osa-annoksiin (kahdesti vuorokaudessa).

Vanhukset: Suositeltava aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on suurin suositeltu vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia voidaan käyttää tavanomaisen hoidon ohessa (diureetit, ACE:n estäjät/angiotensiini II -antagonistit, digitalis ja/tai vasodilataattorit). Potilaan tilan on oltava kliinisesti stabiili (ei muutosta NYHA-luokassa, ei sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan vuoksi) eikä perushoidossa ole saanut tapahtua muutoksia karvedilolihoitoa edeltävien 4 viikon aikana. Lisäksi potilaalla on oltava pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio, syketaajuus yli 50/min ja systolinen verenpaine yli 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Annostus on yksilöllinen. Hoito suositellaan aina aloitettavaksi pienellä annoksella (3,125 mg kahdesti vuorokaudessa). Sopiva annostaso valitaan suurentamalla annosta asteittain potilaan tilaa huolellisesti seuraten.

Diureettien, ACE:n estäjien/angiotensiini II -antagonistien, digitaliksen ja/tai vasodilataattorien 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.

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

Sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevää pahenemista voi esiintyä hoidon alussa tai annoksen suurentamisen seurauksena. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai jotka käyttävät suuria diureettiannoksia. Tämän takia hoitoa ei yleensä tarvitse keskeyttää, mutta annosta ei pidä suurentaa. Lääkäriin/kardiologin on seurattava potilaan tilaa kahden tunnin ajan hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Aina ennen annoksen nostamista tulee suorittaa tutkimukset (esim. munuaistoiminta, paino, verenpaine, sydämen syketaajuus ja rytmi) mahdollisesta sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta tai liiallisesta vasodilataatiosta johtuvien oireiden havaitsemiseksi. Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteen kertyminen hoidetaan lisäämällä diureettiannosta, eikä karvedilolin annosta pidä suurentaa, ennen kuin potilaan tila vakiintuu. Jos potilaalla ilmenee bradykardiaa tai eteis-kammiojohtumisajan pidentymistä, digoksiinipitoisuutta on ensin seurattava.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai väliaikaisesti keskeyttää karvedilolihoito. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein onnistuneesti jatkaa.

Munuaistoimintaa ja trombosyytti- ja glukoosiarvoja (tyypin 2 diabetes ja/tai tyypin 1 diabetes) on seurattava säännöllisesti annostitrauksen aikana. Annostitrauksen jälkeen seurantatiheyttä voidaan kuitenkin harventaa.

Jos karvedilolihoito keskeytetään yhtä viikkoa pidemmäksi ajaksi, hoito suositellaan aloitettavaksi uudelleen annoksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa ja annosta suurennetaan vähitellen edellä mainitun suosituksen mukaan. Jos karvedilolihoito keskeytetään pidemmäksi ajaksi kuin kahdeksi viikoksi, hoito suositellaan aloitettavaksi uudelleen annostuksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan ja annosta muutetaan jälleen yksilöllisesti vähitellen edellä mainitun suosituksen mukaan.

Annostus potilaille, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta

Annos tulee määrittää kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti, mutta farmakokineettisten parametrien mukaan ei ole todisteita siitä, että karvediloliannoksen muuttaminen olisi tarpeen eriasteisten munuaissairauksien yhteydessä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Karvediloli on vasta-aiheinen, jos potilaalla on kliinisesti ilmeinen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Karvedilolin turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tästä syystä karvedilolin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. myös kohta 5.2).

Iäkkäät

Vanhukset voivat olla herkempiä karvedilolin vaikutuksille, joten heitä tulee seurata tarkemmin.

Kuten muidenkin beetasalpaajien kohdalla ja erityisesti sepelvaltimotautipotilailla, karvedilolihoiton lopettaminen tulee tehdä asteittain (ks. kohta 4.4).

– Essentiaalisen hypertension yhteydessä

Hoidon alussa karvedilolia suositellaan 12,5 mg vuorokaudessa myös iäkkäille potilaille. Tätä annostusta käytettäessä osalla potilaista on saavutettu riittävä verenpaineen aleneminen jopa pitkäaikaishoidossa. Jos vaste ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa 14 vuorokauden välein tai harvemmin enimmäisannokseen (25 mg kerta-annos tai 50 mg enimmäisvuorokausiannos karvedilolia).

– Kroonisen stabiilin angina pectoriksen yhteydessä

Iäkkäillä potilailla karvediloliannostusta 25 mg kahdesti vuorokaudessa ei saa ylittää.

Antotapa

On suositeltavaa ottaa karvediloli aterioiden yhteydessä, jotta karvediloli imeytyy hitaammin (vähentää mahdollisesti ortostaattisia vaikutuksia). Karvedilolihoito on yleensä pitkäaikaista, eikä hoitoa saa – jos mahdollista – lopettaa äkillisesti, vaan annosta on pienennettävä vähitellen 1–2 viikon aikana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys karvedilolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Epävakaa/kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV), joka vaatii laskimoon annettavaa inotrooppista hoitoa
- Astma tai muut hengitystiesairaudet, joihin liittyy bronkospasmia (esim. keuhkohtaumatauti)
- Akuutti keuhkoembolia
- Kliinisesti ilmeinen maksan toimintahäiriö
- Prinzmetalin angina
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalla ole pysyvää tahdistinta)
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min)
- Sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien SA-katkokset)
- Kardiogeeninen sokki
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg)
- Metabolinen asidoosi
- Keuhkosydänsairaus (cor pulmonale)
- Hoitamaton feokromosytooma
- Samanaikainen laskimoon annettava verapamiili-, diltiatseemi- tai muu rytmihäiriölääkehoito (ks. kohta 4.5)
- Samanaikainen hoito MAO:n estäjällä (lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä) (ks. kohta 4.5)
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension yhteydessä karvedilolia voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa, etenkin tiatsididiureettien kanssa. Jos potilas on saanut (esi)hoitoa diureeteilla, kyseinen hoito on suositeltavaa lopettaa – jos mahdollista – vähän ennen karvedilolihoitoa mahdollisen liiallisen verenpaineen alenemisen välttämiseksi.

Kliininen kokemus on riittämätöntä, minkä takia karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on labiili tai sekundaarinen hypertensio, täydellinen haarakatkos, alttius verenpaineen alenemiselle asennon muutoksen yhteydessä (ortostaasi), akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti merkittävä sydämen läpän tai ulosvirtauskanavan muutos tai loppuvaiheen ääreisvaltimoverenkierron häiriö tai jos potilas käyttää samanaikaisesti α_1 -reseptoriantagonistia tai α_2 -reseptoriantagonistia.

Jos karvedilolia ja klonidiinia annetaan samanaikaisesti perustelluissa poikkeustapauksissa, klonidiiniannosta voidaan pienentää vähitellen vain, jos karvedilolihoito on päättynyt muutamaa päivää aiemmin.

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Yleisesti ottaen karvedilolia on käytettävä aina tavanomaisen sydämen vajaatoiminnan hoidon eli diureettien, digitaliksen, ACE:n estäjien ja/tai muiden vasodilataattorien lisänä. Karvedilolihoitoon saa aloittaa vain, jos potilaan tila on stabilisoitu tavanomaisella sydämen vajaatoiminnan perushoidolla eli käytössä olevan tavanomaisen hoidon annos on ollut vakaa vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoitoa aloittamista.

Verenpaine voi alentua voimakkaasti ensimmäisen karvediloliannoksen jälkeen sekä annoksen suurentamisen jälkeen ja etenkin, jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka > III), natrium- ja/tai nestevaje (esim. suuriannoksinen diureettihoido), mutta myös iäkkäillä potilailla (≥ 70 -vuotiailla) tai jos verenpaine on lähtötilanteessa matala (esim. systolinen < 100 mmHg). Tästä syystä lääkärin on seurattava näitä potilaita noin kahden tunnin ajan ensimmäisen karvediloliannoksen jälkeen sekä annoksen suurentamisen jälkeen hypotensiivisen reaktion valvomattoman ilmaantumisen välttämiseksi.

Jos potilaalla on (kongestiivinen) sydämen vajaatoiminta, karvediloliannoksen titraamisen aikana voi esiintyä sydämen vajaatoiminnan pahenemista tai nesteretentiota. Jos näitä oireita ilmenee, diureettiannosta on suurennettava karvediloliannosta suurentamatta ennen kuin kliininen stabilisaatio on saavutettu. Joskus voi kuitenkin olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai harvinaisissa tapauksissa tauottaa karvedilolihoito. Tämä ei estä karvediloliannoksen myöhempää onnistunutta titrausta. Eteis-kammiojohtumiseen liittyvien haittatapahtumien takia karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos.

Molemmat aineet hidastavat eteis-kammiojohtumista, minkä takia erityinen varovaisuus on tarpeen karvedilolin ja sydänglykosidien samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.5).

Munuaistoiminta kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla

Karvedilolihoitoa aikana sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg) sekä iskeeminen sydänsairaus ja yleistynyt ateroskleroosi, diffuusi verisuonisairaus tai munuaissairaus, voi esiintyä munuaistoiminnan heikkenemistä, joka on yleensä korjautuvaa. Munuaistoimintaa on siis seurattava karvedilolin annostitrauksen aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla näitä riskitekijöitä on. Jos munuaistoiminto huononee, karvedilolin annosta on pienennettävä tai tarvittaessa hoito on lopetettava.

Vasemman kammion toimintahäiriö sydäninfarktin jälkeen

Ennen karvedilolihoitoa aloittamista potilaan kliinisen tilan on oltava vakaa ja hänen on tullut saada ACE:n estäjää vähintään edeltävien 48 tunnin ajan. ACE:n estäjäannoksen on täytyntä olla vakaa vähintään edeltävien 24 tunnin ajan.

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

Keuhkohtaumatauti

Jos potilas on altis bronkospasmille, hengitysteiden virtausvastuksen mahdollinen suureneminen saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia. Näin ollen karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on hengitystiesairaus, johon liittyy bronkospasmia (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Karvedilolia on käytettävä varoen diabetespotilailla, sillä veren glukoosimääritysten tulokset voivat heikentyä tai akuutin hypoglykemian varhaiset varoitusmerkit tai oireet saattavat peittyä tai lieventyä. Tämän vuoksi veren glukoosipitoisuus on määritettävä rutiininomaisesti hoidon alussa ja karvediloliannostuksen muuttamisen yhteydessä kyseisillä potilailla. Diabeteslääkitystä on ehkä muutettava tarvittaessa.

Veren glukoosipitoisuutta on seurattava tarkasti myös tiukan paaston jälkeen (ks. kohta 4.5).

Beetasalpaajat voivat lisätä insuliiniresistenssiä ja peittää hypoglykemian oireita. Toisaalta lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että vasodilatoivilla beetasalpaajilla, kuten karvedilolilla, on suotuisampi vaikutus glukoosi- ja lipidiprofiiliin.

Ääreisverisuonisairaus ja Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ääreisverisuonisairaus (esim. Raynaud'n oireyhtymä), sillä beetasalpaajat saattavat laukaista valtimoinsuffisienssin oireet tai pahentaa niitä.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Karvediloli voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Anestesia ja suuret leikkaukset

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalle tehdään yleiskirurginen toimenpide, sillä karvedilolilla ja anestesia-aineilla voi olla haitallinen kumulatiivinen inotrooppinen vaikutus. Beetasalpaajat pienentävät rytmihäiriöiden riskiä anestesiassa mutta saattavat suurentaa hypotension riskiä. Tiettyjen anestesia-aineiden käytössä on näin ollen noudatettava varovaisuutta. Uudemmissa tutkimuksissa on kuitenkin saatu viitteitä beetasalpaajien hyödyistä perioperatiivisen sydänsairastavuuden ehkäisyssä ja kardiovaskulaaristen komplikaatioiden ilmaantuvuuden vähentämisessä.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos potilaan syketiheys pienenee alle 55 lyöntiin minuutissa, karvediloliannostusta on pienennettävä.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen, jos potilaalla on anamneesissa vakava yliherkkyysreaktio tai hän saa parhaillaan siedätyshoitoa, sillä beetasalpaajat voivat sekä suurentaa herkkyyttä allergeeneille että pahentaa anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Vaikeat ihoreaktiot

Karvedilolihoiton aikana on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita ihoreaktioita kuten toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää (ks. myös kohta 4.8). Karvedilolihoito on lopettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy karvediloliin liittyvä vaikea ihoreaktio.

Psoriaasi

Jos potilaalla on anamneesissa beetasalpaajahoitoon liittyvä psoriaasi, karvedilolia saa käyttää vain riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

EKG:n ja verenpaineen huolellinen seuranta on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisia kalsiuminestäjiä tai muita rytmihäiriölääkkeitä.

Feokromosytooma

Feokromosytoomapotilailla alfasalpaajan käyttö on aloitettava ennen minkään beetasalpaajan käyttöä. Karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpaava farmakologinen vaikutus, mutta sen käytöstä tämän sairauden hoidossa ei ole kokemusta. Varovaisuus on siis tarpeen, jos karvedilolia annetaan potilaalle, jolla epäillään olevan feokromosytooma.

Prinzmetalnin angina (varianttiangina)

Ei-selektiiviset beetasalpaavat aineet voivat aiheuttaa rintakipua potilaille, joilla on Prinzmetalnin angina (ns. varianttiangina, käänteisangina). Karvedilolin käytöstä näillä potilailla ei ole kliinistä kokemusta, mutta sen α -salpaava vaikutus voi estää tällaiset oireet. Karvediloli on vasta-aiheinen, jos potilaalla on todettu Prinzmetalnin angina (ks. kohta 4.3). Varovaisuus on kuitenkin tarpeen, jos karvedilolia annetaan potilaalle, jolla epäillään olevan Prinzmetalnin angina.

Piilolinssit

Piilolinssien käyttäjien on otettava huomioon, että kyyneleritys saattaa vähentyä.

Hoidon lopetusoireet

Muiden beetasalpaajien tapaan karvedilolihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen kahden viikon kuluessa, esimerkiksi puolittamalla vuorokausiannos kolmen päivän välein. Tarvittaessa samanaikaisesti on aloitettava korvaushoito angina pectoriksen pahenemisen ehkäisemiseksi.

Potilaita, jotka ovat hitaita debrisoikiinin metaboloijia, on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen aikana.

Karvedilolilla on negatiivinen dromotrooppinen vaikutus, joten sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Laktoosi

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

Karvedilolihoito on lopettava asteittain, kuten muidenkin beetasalpaajien käyttö. Tämä koskee etenkin sepelvaltimotautipotilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvedilolin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin substraatti että estäjä. P-glykoproteiinin kuljettamien lääkeaineiden biologinen hyötyosuus voi suurentua, jos samanaikaisesti annetaan karvedilolia. Lisäksi P-glykoproteiinin indusorit tai estäjät voivat vaikuttaa karvedilolin biologiseen hyötyosuuteen.

Digoksiini: Useissa terveillä tutkittavilla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa seerumin digoksiinipitoisuuden on osoitettu suurentuneen enimmillään 20 %. Miespotilailla havaittiin huomattavasti voimakkaampi vaikutus kuin naispotilailla. Tämän takia digoksiinipitoisuuksien seuraamista suositellaan karvedilolihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa (ks. kohta 4.4). Karvediloli ei vaikuta laskimoon annettavaan digoksiiniin.

Siklosporiini: Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat oraalista siklosporiinia, havaittiin plasman siklosporiinipitoisuuksien nousua sen jälkeen kun karvedilolihoito oli aloitettu. Näyttää siltä, että karvediloli lisää oraalisen siklosporiinin hyötyosuutta noin 10–20 %:lla. Siklosporiinin terapeutisen pitoisuuden säilyttämiseksi ennaltaan siklosporiininnosta oli tarpeen vähentää keskimäärin 10–20 %. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta siihen liittyy P-glykoproteiinin toiminnan estyminen suolistossa. Siklosporiinipitoisuuksien huomattavan yksilöllisen vaihtelun vuoksi siklosporiinipitoisuutta suositellaan seurattavaksi karvedilolilääkityksen aloittamisen jälkeen, ja siklosporiininnosta on tarpeen mukaan muutettava. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annostelussa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus karvedilolin farmakokinetiikkaan

Sekä CYP2D6- ja CYP2C9-toiminnan estäjät että indusorit voivat vaikuttaa stereoselektiivisesti karvedilolin systeemiseen ja/tai presysteemiseen metaboliaan, jolloin plasman R- tai S-karvedilolipitoisuudet suurenevät tai pienenevät (ks. kohta 5.2). Alla luetellaan joitakin potilailla tai terveillä henkilöillä todettuja esimerkkejä. Luettelo ei ole täysin kattava.

Simetidiini: Simetidiini, hydraglaatsiini ja alkoholi voivat suurentaa karvedilolin systeemistä hyötyosuutta, sillä ne vähentävät maksametaboliaa estämällä entsyymitoimintaa. Näin ollen potilaiden tarkka seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Rifampisiini: Tutkimuksessa 12 tutkittavalla altistuminen karvedilolille väheni noin 60 % rifampisiinin samanaikaisen annon yhteydessä ja karvedilolin vaikutus systoliseen verenpaineeseen heikkeni. Yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta, mutta syynä saattaa olla rifampisiinin indusoima P-glykoproteiinitoiminta suolessa. Beetasalpausten tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilas käyttää karvedilolia ja rifampisiinia.

Amiodaroni: Ihmisen maksan mikrosomeilla tehty *in vitro* -tutkimus osoitti, että amiodaroni ja desetyyliamiodaroni estivät R- ja S-karvedilolin oksidaatiota. S-karvedilolin pienimmät pitoisuudet suurenevät karvedilolia ja amiodaronia samanaikaisesti käyttäneillä sydämen vajaatoimintapotilailla merkittävästi 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.

Fluoksetiini ja paroksetiini: Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 10:llä sydämen vajaatoimintapotilaalla todettiin, että karvedilolin ja fluoksetiinin (voimakas CYP2D6-toiminnan estäjä) samanaikainen anto johti karvedilolin metabolian stereoselektiiviseen estoon ja suurensi R-enantiomeerin AUC-keskiarvoa 77 % ja S-enantiomeerin AUC-keskiarvoa tilastollisesti ei-merkittävästi 35 % lumehoitoryhmään verrattuna. Hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu eroja haittatapahtumissa, verenpaineessa eikä syketiheydessä.

Paroksetiin (voimakas CYP2D6:n estäjä) kerta-annoksen vaikutusta karvedilolin farmakokinetiikkaan tutkittiin 12 tutkittavalla suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen. Vaikka R- ja S-karvedilolin hyötyosuus suureni merkitsevästi, tutkittavilla ei havaittu kliinisiä vaikutuksia.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini tai tablettimuotoiset diabeteslääkkeet: Beetasalpaavat aineet voivat korostaa insuliinin ja tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden verensokeripitoisuuksia alentavaa vaikutusta. Hypoglykemian merkit ja oireet (etenkin takykardia) voivat peittyä tai lievitä. Verensokeripitoisuuksien säännöllinen seuranta on siis suositeltavaa, jos potilas käyttää insuliinia tai tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä.

Sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet tai MAO:n estäjät: Reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan, guanfasiinin ja MAO:n estäjien (kuten moklobemidin tai feneltsiinin lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä) samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensiota ja/tai aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa. Vitaalitoimintojen seuranta on suositeltavaa.

Digoksiini: Beetasalpaajien ja digoksiinin yhteiskäyttö voi johtaa eteis-kammiojohtumisajan additiiviseen pitenemiseen.

Verapamiilin tai diltiatseemin tyyppiset kalsiumkanavan salpaajat, amiodaroni ja muut rytmihäiriölääkkeet: Yhteiskäyttö karvedilolin kanssa voi suurentaa eteis-kammiojohtumishäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4). Karvedilolin ja diltiatseemin samanaikaisessa käytössä on havaittu yksittäisiä johtumishäiriötapahtumia, joihin on harvoin liittynyt hemodynamiikan heikkenemistä. Jos karvedilolia on käytettävä samanaikaisesti verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiumkanavan salpaajien, amiodaronin tai muiden sydämen rytmihäiriölääkkeiden kanssa, suositellaan verenpaineen, syketiheyden ja sydämen rytmin (EKG) seurantaan kuten muidenkin beetasalpaavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Klonidiini: Klonidiinin, reserpiinin, guanetidiinin, metyyliidopan tai guanfasiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpainetta alentavaa ja syketiheyttä hidastavaa vaikutusta. Kun beetasalpaajan ja klonidiinin yhdistelmähoito lopetetaan, beetasalpaajan käyttö on lopetettava ensin. Klonidiinin käyttö lopetetaan muutamaa päivää myöhemmin annosta asteittain pienentämällä.

Dihydropyridiinit: Dihydropyridiinejä (kuten amlodipiinia, felodipiiniä tai nifedipiiniä) ja karvedilolia saa antaa vain tarkassa valvonnassa, koska sydämen vajaatoimintaa ja vaikeaa hypotensiota on raportoitu.

Verenpainelääkkeet: Muiden beetasalpaajien tavoin karvediloli voi voimistaa muiden verenpainelääkkeiden (kuten α_1 -salpaajien) ja hypotensiivisiä haittatapahtumia mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. barbituraattien, fentiatsiinin, trisyklisen masennuslääkkeiden sekä vasodilataattorien ja alkoholin) vaikutusta.

Anesteetit: Vitaalitoimintojen huolellinen seuranta anestesian aikana on suositeltavaa, sillä karvedilolilla, anestesia-aineilla ja narkoottisilla aineilla on synergistinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden ja beeta-adrenergiset salpaajien samanaikainen käyttö saattaa johtaa verenpaineen kohoamiseen ja täten vaikeuttaa verenpaineen säätelyä.

Keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit: Ei-sydänselektiiviset beetasalpaajat kumoavat keuhkoputkia laajentavien beeta-agonistien bronkodilatoivaa vaikutusta. Potilaiden huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Ergotamiini: Vasokonstriktion lisääntyminen.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat: Hermo-lihasliitoksen salpauksen voimistuminen.

Nitraatit: Hypotensiivisten vaikutusten lisääntyminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karvedilolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävää kliinistä kokemusta.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu riittävää tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Beetasalpaajat huonontavat istukan perfuusiota, mikä voi johtaa sikiökuolemaan tai lapsen syntymiseen epäkypsänä tai keskosena. Sikiöllä tai vastasyntyneellä voi esiintyä myös haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Vastasyntyneen sydän- ja keuhkokomplikaatoriski voi olla suurentunut postnataalikaudella.

Tästä syystä karvedilolia ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hyödyt äidille oikeuta mahdollisesti koituvia riskejä sikiölle tai vastasyntyneelle.

Beetasalpaajahoito on lopetettava 72–48 tuntia ennen laskettua aikaa. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyntä on seurattava ensimmäisten 48–72 elintunnin ajan.

Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että karvediloli tai sen metaboliitit erittyvät rotalla maitoon ja kumuloiduvat siihen. Karvedilolin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu ihmisillä. Karvediloli on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä karvedilolihoiton jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia karvedilolin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Reaktiot vaihtelevat yksilöllisesti (esim. huimaus, väsymys), joten ajokyky, koneiden käyttökyky ja kyky työskennellä ilman riittävää tukea voi olla heikentynyt. Näin voi käydä etenkin hoidon alussa, annoksen suurentamisen jälkeen, valmisteen vaihdon jälkeen ja alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

(a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

(b) Haittavaikutustaulukko

Karvedilolin käyttöön liittyvä haittavaikutusriski on samaa luokkaa kaikissa käyttöaiheissa. Poikkeukset mainitaan alakohdassa (c).

Yleisyysluokat ovat seuraavat:

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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon: Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Taulukossa 1 on yhteenveto avaintutkimuksissa karvedilolin käytön yhteydessä ilmoitetuista haittavaikutuksista seuraavissa käyttöaiheissa: krooninen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö sydäninfarktin jälkeen, hypertensio ja kroonisen angina pectoriksen pitkäaikaishoito.

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
<i>Infektiot</i>	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen
	Keuhkokuume	Yleinen
	Ylähengitystieinfektiot	Yleinen
	Virtsatieinfektiot	Yleinen
<i>Veri ja imukudos</i>	Anemia	Yleinen
	Trombosytopenia	Harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys (allergiset reaktiot)	Hyvin harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Painonnousu	Yleinen
	Hyperkolesterolemia	Yleinen
	Veren glukoosipitoisuuden säätelymekanismien heikentyminen (hyperglykemia, hypoglykemia) diabetespotilailla	Yleinen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Masentuneisuus, masentunut mieliala	Yleinen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Painajaiset	Melko harvinainen
	Aistiharhat	Melko harvinainen
	Sekavuus	Melko harvinainen
	Psykoosit	Hyvin harvinainen
<i>Hermosto</i>	Huimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Pyörrytys, pyörtyminen	Yleinen
	Tuntohäiriöt	Melko harvinainen
<i>Silmät</i>	Näköhäiriöt	Yleinen
	Kyynelvuodon vähentyminen (silmien kuivuus)	Yleinen
	Silmä-ärsytys	Yleinen
<i>Sydän</i>	Sydämen vajaatoiminta	Hyvin yleinen
	Bradykardia	Yleinen
	Hypervolemia	Yleinen
	Nesteretentio	Yleinen
	Eteis-kammiokatkos	Melko harvinainen
	Rasitusrintakipu	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
	Ääreisverenkiertohäiriöt (ääreisosien kylmyys, ahtauttava ääreisverisuonisairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n ilmiön paheneminen)	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hengenahdistus	Yleinen
	Keuhkopöhö	Yleinen
	Astma alttiilla potilailla	Yleinen

	Nenän tukkoisuus	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Melko harvinainen
	Suun kuivuus	Harvinainen
	<i>Maksa ja sappi</i>	ALAT-, ASAT- ja GGT-arvon suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Ihoreaktiot (esim. allerginen ihottuma, dermatiitti, nokkosihottuma, kutina, psoriaasia muistuttavat ja kyhmyiset ihomuutokset)	Melko harvinainen
	Vaikeat ihoreaktiot (esim. erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	Tuntematon
	Hiustenlähtö	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Raajakipu	Yleinen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Munuaisten vajaatoiminta ja poikkeava munuaistoiminta potilailla, joilla on yleistynyt verisuonitauti ja/tai munuaistauti	Yleinen
	Virtsaamishäiriöt	Yleinen
	Virtsainkontinenssi naisilla	Hyvin harvinainen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia	Hyvin yleinen
	Kipu	Yleinen
	Turvotus	Yleinen

(c) Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Huimaus, pyörtyminen, päänsärky ja voimattomuus ovat yleensä lieviä, ja niitä esiintyy todennäköisimmin hoidon alussa.

Jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sen pahenemista ja nesteen kertymistä saattaa esiintyä karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta on yleinen haittatapahtuma sekä lumelääkettä että karvedilolia saaneilla potilailla (14,5 %:lla lumelääkeryhmässä ja 15,4 %:lla karvediloliryhmässä, kun potilailla oli sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Reversiibeliä munuaistoiminnan heikkenemistä on havaittu karvedilolihoitoon yhteydessä potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonitauti ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat aiheuttaa latentin diabeteksen manifestoitumista, diabeteksen pahenemista ja insuliinin vastavaikutajahormonien toiminnan estymistä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa naisilla virtsainkontinenssia, joka häviää hoidon päätyttyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä vaikeaa hypotensiota, bradykardiaa ja sydämen vajaatoimintaa tai kehittyä kardiogeeninen sokki tai sydämenpysähdys. Myös hengitysvaikeudet, bronkospasmi, oksentelu, tajunnan häiriöt ja yleistyneet kouristuskohtaukset ovat mahdollisia.

Hoito

Yleisen tukihoidon lisäksi on seurattava vitaalitoimintoja ja korjattava ne, tarvittaessa tehohoito-olosuhteissa. Joissakin tapauksissa voidaan tarvita mekaanista ventilaatiota.

Karvedilolin imeytymistä maha-suolikanavasta voidaan vähentää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja laksatiivia.

Potilas on asetettava selinmakuulle.

Liiallisen bradykardian hoitoon voidaan antaa 0,5 mg–2 mg atropiinia laskimoon. Jos potilaalla on hoitoresistentti bradykardia, on aloitettava tahdistinhoito.

Karvedilolin beetasalpaajavaikutusta voidaan vähentää annosriippuvaisesti antamalla sympatomimeettejä (esim. isoprenaliini, dobutamiini, orsiprenaliini tai adrenaliini) hitaasti laskimoon. Nämä annostellaan painon perusteella, ja vaikutus kumotaan tarvittaessa. Jos positiivinen inotrooppinen vaikutus on tarpeen, voidaan harkita fosfodiesteriinin estäjien kuten milrinonin käyttöä. Jos asianmukaista, voidaan antaa glukagonia (1–10 mg laskimoon), ja tämän jälkeen hoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa jatkuvana infuusiona (2–5 mg tunnissa).

Jos ääreisverisuonten vasodilataatio dominoi myrkytysprofiilia, on hyvä antaa norfenefriiniä tai noradrenaliinia ja seurata verenkiertoa jatkuvasti.

Bronkospasmin yhteydessä on annettava beetasympatomimeettejä (aerosolina tai laskimoon). Myös aminofylliinin anto hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon on mahdollista. Kouristuskohtausten yhteydessä suositellaan diatsepaamin tai klonatsepaamin antoa hitaana injektiona laskimoon.

Jos kyseessä on vaikea yliannostus, johon liittyy sokkioireita, elintoimintoja tukevaa hoitoa on jatkettava riittävän pitkään, ts. kunnes potilaan vointi on vakiintunut, sillä karvedilolin eliminaation puoliintumisaika todennäköisesti pitenee ja karvedilolia siirtyy syvemmistä tiloista muihin aitioihin. Vastalääkehoidon kesto riippuu yliannostuksen vaikeusasteesta. Hoitotoimia on näin ollen jatkettava, kunnes potilaan tila on vakaa.

Karvedilolia ei voida poistaa dialyysillä, sillä vaikuttava aine ei poistu dialyysillä. Tämä johtune siitä, että se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat, alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: CO7AG02

Vaikutusmekanismi

Karvediloli on vasodilatoiva, epäselektiivinen beetasalpaaja, joka vähentää ääreisverisuonivastusta selektiivisen alfa 1-reseptorisalpauksen kautta ja estää reniini-angiotensiinijärjestelmää epäselektiivisen beetasalpauksen kautta. Plasman reniiniaktiivisuus vähenee, ja nesteen kertyminen on harvinaista.

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

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

Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidanttivaikutukset on osoitettu eläinkokeissa *in vitro* ja *in vivo* sekä monissa ihmislolutyypeissä *in vitro*.

Karvediloli ei vaikuta HDL:n ja LDL:n suhteeseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Karvedilolia koskevat kliiniset tutkimukset tuottivat seuraavat tulokset:

Hypertensio

Karvediloli alentaa verenpainetta hypertensiopotilailla, mikä perustuu beetasalpauksen ja α_1 -välitteisen vasodilataation yhdistelmään. Hypertensiopotilaiden verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista perifeerisen vastuksen lisääntymistä, kuten on havaittu tapahtuvan pelkän beetasalpausvaikutuksen omaavilla lääkeaineilla. Sydämen syke hidastuu hieman. *Iskutilavuus ei muutu*. Munuaisten verenkierto ja toiminta pysyvät normaaleina, kuten myös ääreisverenkierto, joten beetasalpaajien usein aiheuttamaa raajojen kylmyyttä esiintyy harvoin. Hypertensiopotilailla karvediloli nostaa noradrenaliinin pitoisuutta plasmassa.

Sepelvaltimotauti

Angina pectoris -potilaiden pitkäaikaishoidossa karvedilolilla on havaittu iskemiaa vähentävä ja kipua lievittävä vaikutus. Hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli vähentää sydämen kammioiden esi- ja jälkikuormitusta.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Karvedilolilla on suotuisa vaikutus hemodynamiikkaan sekä vasemman kammion ejektiofraktioon ja kokoon vasemman kammion toimintahäiriöitä tai kongesttiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Karvediloli vähentää kuolleisuutta ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvaa sairaalahoidon tarvetta sydämen vajaatoimintapotilailla. Karvedilolin vaikutus on annosriippuvainen.

Laajassa, kansainvälisessä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, kuolleisuutta koskevassa monikeskustutkimuksessa (COPERNICUS) 2 289 potilasta, joilla oli vaikea, stabiili, krooninen sydämen vajaatoiminta (iskeeminen tai ei-iskeeminen) ja jotka olivat jo saaneet optimoitua tavanomaista hoitoa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä, valinnaisesti digitalista ja/tai vasodilataattoreita), satunnaistettiin saamaan joko karvedilolia (1 156 potilasta) tai lumetta (1 133 potilasta). Potilailla oli vasemman kammion systolinen toimintahäiriö ja keskimääräinen ejektiofraktio < 20 %. Yhden vuoden kokonaiskuolleisuus karvediloliryhmässä oli 12,8 % ja siten 35 % pienempi kuin lumeryhmässä (19,7 %; p = 0,00013). Potilaiden elossaoloon liittyvä hyöty karvedilolihoidon aikana ilmeni johdonmukaisesti kaikissa tutkituissa alapopulaatioissa, esim. suuren

riskin potilailla (ejektiofraktio < 20 %, useita uusia sairaalahoitojaksoja). Karvediloliryhmässä sydänperäisiä äkkikuolemia ilmeni 41 % vähemmän (5,3 %) kuin lumeryhmässä (8,9 %).

Kaikkia yhdistettyjä toissijaisia päätetapahtumia, joita olivat *kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen sydämen vajaatoiminnan takia* (vähemmän 31 %), *kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen kardiovaskulaaristen syiden takia* (vähemmän 27 %) ja *mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus tai sairaalaan joutuminen* (vähemmän 24 %), ilmeni merkitsevästi vähemmän karvediloliryhmässä kuin lumeryhmässä (kaikissa $p < 0,00004$).

Tutkimuksessa vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli vähäisempää karvediloliryhmässä (39,0 %) kuin lumeryhmässä (45,4 %). Titrausvaiheen aikaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuus ei suurentunut karvediloliryhmässä lumeryhmään verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä tutkittavilla 25 mg kapselin ottamisen jälkeen karvediloli imeytyi nopeasti, noin 1½ tunnin kuluessa (t_{max}), ja enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 21 mg/l. Suun kautta otettu karvediloli käy läpi huomattavan ensivaiheen metabolian, jonka jälkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli miespuolisilla tutkittavilla noin 25 %. Karvediloli on raseeminen seos, ja S(-)-enantiomeeri näyttää hajoavan nopeammin (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 15 %) kuin R(+)-enantiomeeri (absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna 31 %). R-karvedilolin huippupitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen verrattuna S-karvedilolin pitoisuuteen. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on suolen kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin merkitys karvedilolin jakautumisessa on vahvistettu tutkittavilla myös *in vivo*.

Jakautuminen

Karvediloli on erittäin lipofiilinen ja sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 1,5–2 l/kg. Maksakirroosipotilailla jakautumistilavuus on suurempi.

Biotransformaatio

Ihmisillä karvediloli metaboloituu suurelta osin maksassa hapettumisen ja konjugaation kautta useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoiduvat pääasiassa sappeen. Eläimillä on havaittu enterohepaattista kiertoa. Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkaassa 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. Kolmen aktiivisen metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa matalammat kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidantteja, voimakkuudeltaan 30–80-kertaisia karvediloliin nähden. Hitailla metaboloijilla aktiivisen komponentin vasodilatoiva vaikutus saattaa voimistua. 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 tehtyjen kliinisten farmakokineettisten tutkimusten 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 metabolia. Tuloksista ei voida tehdä kliinistä merkitystä koskevia johtopäätöksiä.

Eliminaatio

Suun kautta annetun 50 mg:n karvedilolikerta-annoksen jälkeen noin 60 % annoksesta erittyi sappeen ja eliminoitui 11 vuorokauden kuluessa metaboliitteina ulosteeseen. Kerta-annoksen jälkeen vain noin 16 % erittyy virtsaan karvedilolina tai sen metaboliitteina. Alle 2 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena munuaisteitse. Tutkittaville infuusiona laskimoon annetun 12,5 mg:n annoksen jälkeen karvedilolin puhdistuma plasmasta oli noin 600 ml/min ja eliminaation puoliintumisaika noin 2,5 tuntia.

Samoilla yksilöillä havaittiin, että 50 mg:n kapselin ottamisen jälkeinen eliminaation puoliintumisaika oli 6,5 tuntia, mikä vastaa kapselin imeytymisen puoliintumisaikaa. Kun valmiste otetaan suun kautta, S-karvedilolin kokonaispuhdistuma elimistöstä on noin kaksinkertainen R-karvediloliin verrattuna.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasman huippupitoisuuden (C_{max}) välillä on lineaarinen korrelaatio.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karvedilolin systeeminen hyötyosuus (AUC) suureni 6,8-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden maksa oli terve. Karvediloli on tästä syystä vasta-aiheista potilaille, joilla on kliinisesti ilmeinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on verenpainetauti ja munuaisten vajaatoiminta, ei ole todettu merkittäviä muutoksia karvedilolin AUC-arvoissa, eliminaation puoliintumisajassa eikä plasman huippupitoisuuksissa. Munuaisten kautta tapahtuva muuttumattoman vaikuttavan aineen eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoimintapotilailla; muutokset farmakokineettisissä parametreissa ovat kuitenkin pieniä. Munuaisten verenvirtauksen ja glomerulussuodatuksen itsesäätely pysyy muuttumattomana pitkäaikaisen karvedilolihoiton aikana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Karvedilolia ei voida poistaa dialyysillä, sillä se ei läpäise dialyysikalvoa (syynä todennäköisesti voimakas sitoutuminen plasman proteiineihin).

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Tutkimukset lapsilla ja nuorilla ovat osoittaneet, että painoon liittyvä puhdistuma on merkitsevästi suurempi kuin aikuisilla.

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ole 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. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Tavanomaisissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä karvedilolin mutageenisuudesta eikä tuumorigeenisuudesta.

Karvedilolin anto toksisina annoksina (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x ihmisen suurin suositusannos) aikuisille naarasrotille johti hedelmällisyyden heikentymiseen (parittelutiheyden harveneminen, keltarauhasten ja kohdun implantaatioiden väheneminen).

Karvedilolilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla ja kaniineilla. Kaniineilla todettiin kuitenkin alkiotoksisia vaikutuksia ja hedelmällisyyden heikentymistä käytettäessä annoksia, jotka eivät olleet emolle toksisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
povidoni K30
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

3,125 mg tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172).

6,25 mg tabletit sisältävät lisäksi keltaista rautaoksidia (E172).

12,5 mg tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Polyeteeni (PE-HD) pullot ja sulkimet: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Läpipainopakkaus (Al/PVC): Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyeteeni (PE/HD) pakkaukset ja sulkimet: 28, 30, 60, 100, 250 ja 500 tablettia

Läpipainopakkaus (Al/PVC): 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

3,125 mg: 17068
6,25 mg: 17069
12,5 mg: 17070
25 mg: 17071
50 mg: 17072

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.10.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.05.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Carvedilol Hexal 3,125 mg tabletter
Carvedilol Hexal 6,25 mg tabletter
Carvedilol Hexal 12,5 mg tabletter
Carvedilol Hexal 25 mg tabletter
Carvedilol Hexal 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 3,125 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 61,85 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 6,25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 58,71 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 12,5 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 52,73 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 105,93 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 50 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje tablett innehåller 211,85 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

3,125 mg: Ljusröd, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt C1 på ena sidan.

6,25 mg: Gul, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt C2 på ena sidan.

12,5 mg: Röd/brun, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt C3 på ena sidan.

25 mg: Vit, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt C4 på ena sidan.

50 mg: Vit, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt C5 på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell hypertoni
- Kronisk, stabil angina pectoris
- Tillägsbehandling vid medelsvår till svår, stabil hjärtsvikt i kombination med standardbehandling (t.ex. ACE-hämmare och diuretika med eller utan digitalis).

Observera (vid behandling av kronisk hjärtsvikt):

Behandling med karvedilol får endast inledas om patienten är stabil på konventionell basterapi mot hjärtsvikt, dvs. dosen för befintlig standardbehandling ska ha varit stabil i minst fyra veckor innan behandling med karvedilol inleds.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Carvedilol Hexal finns tillgänglig i fem styrkor: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg och 50 mg.

Essentiell hypertoni

Karvedilol kan användas vid behandling av hypertoni som enda läkemedel eller i kombination med andra antihypertensiva, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång per dag rekommenderas. Den rekommenderade maximala engångsdosen är 25 mg och dygnsdosen är 50 mg.

Vuxna: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg en gång dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas ytterligare, i intervaller på minst två veckor.

Äldre: Den rekommenderade initiala dosen vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket också kan vara tillräckligt vid fortsatt behandling. Om den terapeutiska responsen är otillräcklig vid denna dos, kan dosen emellertid ökas ytterligare, gradvis, i intervaller på minst två veckor.

Kronisk stabil angina pectoris

Karvedilol är lämplig för behandling av kronisk stabil angina pectoris, asymtomatisk hjärtischemi, instabil angina pectoris och behandling av vänster ventrikulär dysfunktion associerad med ischemiska hjärtsjukdomar. Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Vuxna: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg två gånger dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas gradvis i intervaller på minst två veckor. Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 100 mg, uppdelat på två doseringstillfällen.

Äldre: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg, två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg, två gånger dagligen, vilket är den maximala rekommenderade dosen.

Hjärtsvikt

Karvedilol kan ges som komplement till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten bör vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapi med karvedilol

måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen påbörjas. Patienten bör dessutom ha minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/min samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (se avsnitt 4.3).

Doseringen är individuell. Behandling rekommenderas alltid att börja vid en låg dos (3,125 mg två gånger dagligen). Lämplig dosnivå väljs genom att gradvis öka dosen. Patientens tillstånd bör övervakas noggrant.

Doser av diuretika, ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister, digitalis och/eller vasodilatorer bör fastställas innan karvedilolbehandling påbörjas.

Den initiala dosen är 3,125 mg, två gånger dagligen under två veckor. Om denna dos tolereras väl kan karvediloldosen ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, sedan till 12,5 mg två gånger dagligen och så till 25 mg två gånger dagligen. Rekommendationen är att dosen ökas till den högsta nivå som tolereras av patienten.

Den rekommenderade maximala dosen är 25 mg två gånger dagligen till patienter som väger mindre än 85 kg och 50 mg två gånger dagligen till patienter som väger mer än 85 kg. En dosökning till 50 mg två gånger dagligen bör genomföras under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Vid behandlingens början eller vid dosökning kan ett övergående förvärrande av symtomen vid hjärtsvikt inträffa, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller som står på höga doser diuretika. Detta är vanligtvis inte anledning att avbryta behandlingen men dosen bör inte ökas. Patienten bör övervakas av läkare/kardiolog i två timmar efter behandlingens början eller efter dosökning. Före varje dosökning bör läkarundersökning ske rörande eventuella symtom på att hjärtsvikten har förvärrats eller symtom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och -rytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom ökning av diuretikadosen, och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör först digoxinhalten övervakas.

I undantagsfall kan det vara nödvändigt att minska karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt och hållet. Även i dessa fall kan karvediloldostitrering fortsätta med lyckat resultat.

Njurfunktion och trombocyt- och glukosnivåer (typ 2-diabetes och/eller typ 1-diabetes) bör övervakas regelbundet under dositering. Efter dositering kan dock övervakningsfrekvensen minskas.

Om karvedilolbehandlingen avbryts under mer än en vecka bör den återupptas med en lägre dos (3,125 mg två gånger dagligen) och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan. Om behandling med karvedilol har varit avbruten i mer än två veckor ska behandlingen återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor och – såsom anges ovan – återigen gradvis anpassas efter patientens tillstånd.

Dosering hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion

Dosen ska bestämmas individuellt för varje patient. Enligt farmakokinetiska parametrar finns det inga bevis för att en justering av karvediloldosen är nödvändig för varierande grad av njursjukdom (inklusive nedsatt njurfunktion).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan krävas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Karvedilol är kontraindicerat till patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet för karvedilol hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Karvedilol rekommenderas därför inte till barn och ungdomar under 18 år (se även avsnitt 5.2).

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för effekterna av karvedilol och bör kontrolleras mer noggrant.

Liksom är fallet med andra betablockerare och speciellt bland hjärtpatienter bör utsättandet av karvedilol ske gradvis (se avsnitt 4.4).

– *Med essentiell hypertoni*

I början av behandlingen rekommenderas 12,5 mg karvedilol dagligen även till äldre patienter. Med denna dos var det möjligt att uppnå adekvat blodtryckssänkning även vid långtidsbehandling hos vissa patienter. Vid otillräckligt behandlingssvar kan dosen ökas i intervall om minst 14 dagar till maximidoserna (engångsdos om 25 mg eller maximal daglig dos om 50 mg karvedilol).

– *Med kronisk stabil angina pectoris*

Hos äldre patienter ska en dos om 25 mg karvedilol två gånger per dygn inte överskridas.

Administreringssätt

Karvedilol rekommenderas att tas i samband med måltid så att karvedilol absorberas långsammare (vilket kan minska de ortostatiska effekterna). Karvedilol ges vanligen som långtidsbehandling och ska – om möjligt – inte avbrytas abrupt utan trappas ut gradvis under en eller två veckor.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Instabil/dekompenserad hjärtsvikt, hjärtsvikt (NYHA klass IV), vilket kräver intravenös inotrop behandling
- Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kronisktobstruktiv lungsjukdom)
- Akut lungemboli
- Kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion
- Prinzmetals angina
- AV-block grad II eller III (om inte permanent pacemaker finns)
- Svår bradykardi (< 50 slag/min)
- Sjuk sinus-syndrom (inklusive sinoatrialt block)
- Kardiogen chock
- Svår hypotoni (systoliskt blodtryck < 85 mmHg)
- Metabol acidosis
- Lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale)
- Obehandlat feokromocytom
- Samtidig intravenös behandling med verapamil, diltiazem eller annan antiarytmika (se avsnitt 4.5)
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare) (se avsnitt 4.5)
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Vid essentiell hypertoni kan karvedilol användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, särskilt tillsammans med tiaziddiuretika. Om patienten har (för)behandlats med diuretika rekommenderas att behandlingen – i de fall det är möjligt – sätts ut strax innan karvedilol sätts in för att undvika ett eventuellt kraftigt blodtrycksfall.

Eftersom de kliniska erfarenheterna är otillräckliga ska karvedilol inte användas vid labil eller sekundär hypertoni, komplett grenblock, tendens till posturalt blodtrycksfall (ortostas), akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamisk signifikant obstruktion av hjärtklaffar eller

utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium, samt samtidig behandling med α_1 -receptorantagonister eller α_2 -receptorantagonister.

Om – i motiverade och exceptionella fall – karvedilol och klonidin administreras samtidigt får klonidin trappas ned gradvis endast om behandlingen med karvedilol har avslutats några dagar tidigare.

Kronisk kongestiv hjärtsvikt

I allmänhet ska karvedilol alltid användas som tillägg till standardbehandling mot hjärtsvikt bestående av diuretika, digitalis, ACE-hämmare och/eller andra kärlvidgande läkemedel. Behandling med karvedilol får endast sättas in om patienten har stabiliserats med konventionell basterapi mot hjärtsvikt, dvs. dosen för den befintliga standardbehandlingen måste ha varit stabil i minst fyra veckor innan patienten börjar med karvedilol.

Ett kraftigare blodtrycksfall kan inträffa efter den första dosen karvedilol, liksom efter en dosökning och i synnerhet hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA > III), salt- och/eller vätskebrist (t.ex. vid högdosbehandling med diuretika), men även hos äldre patienter (≥ 70 år) eller patienter med lågt blodtryck vid baslinjen (t.ex. systoliskt < 100 mmHg). För att undvika eventuell okontrollerad hypotoni ska därför dessa patienter övervakas i cirka två timmar efter den första dosen karvedilol samt efter en dosökning.

Patienter med (kongestiv) hjärtsvikt kan drabbas av försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention när karvediloldosen titreras upp. Om sådana symtom uppkommer ska diuretikadosen ökas utan ökning av karvediloldosen tills patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det dock bli nödvändigt att minska karvedilol dosen eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Detta utesluter inte att karvedilol senare kan upptitreras med lyckat resultat. På grund av de negativa effekterna på AV-överledningen ska karvedilol användas med försiktighet till patienter med första gradens AV-block. Eftersom båda substanserna förlänger AV-överledningstiden rekommenderas extra försiktighet när karvedilol och hjärtglykosider administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Njurfunktion vid kronisk kongestiv hjärtsvikt

Vid karvedilolbehandling kan hjärtsviktpatienter med lågt blodtryck (systoliskt blodtryck < 100 mmHg), som även har en ischemisk hjärtsjukdom och generaliserad kärlsjukdom, diffus vaskulär sjukdom eller en njursjukdom, drabbas av försämrad njurfunktion, som vanligen är reversibel. Hos patienter med dessa riskfaktorer måste därför njurfunktionen kontrolleras noga när karvedilolbehandlingen ändras. Om njurfunktionen försämras ska karvediloldosen minskas eller, om så är nödvändigt, behandlingen sättas ut.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

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

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Patienter med tendens till bronkospasm kan utveckla respiratorisk distress på grund av en möjlig ökning av motståndet i luftvägarna. Patienter med respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm ska därför inte behandlas med karvedilol (se avsnitt 4.3).

Diabetes

Karvedilol ska användas med försiktighet till patienter med diabetes mellitus eftersom blodsockerkontrollen kan försämras och tidiga varningstecken eller symtom på akut hypoglykemi kan

maskeras eller försvagas. Blodsockret måste därför rutinmässigt kontrolleras hos dessa patienter när behandlingen inleds och efter varje ändring av karvediloldosen. Hypoglykemisk behandling kan behöva anpassa därefter.

På motsvarande sätt kräver en strikt fasta noggranna kontroller av blodsockervärdena (se avsnitt 4.5).

Betablockerare kan öka insulinresistensen och maskera symtomen på hypoglykemi. Däremot har ett flertal studier visat att kärilvidgande β -blockerare, t.ex. karvedilol, har en mer gynnsam effekt på glukos- och lipidvärdena.

Perifer kärlsjukdom och Raynauds sjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet till patienter med perifer kärlsjukdom (t.ex. Raynauds syndrom) eftersom β -blockerare kan påskynda eller förvärra symtomen på arteriell insufficiens.

Tyreotoxikos (hypertyreos)

Karvedilol kan maskera symtomen på tyreotoxikos.

Anestesi och omfattande kirurgiska ingrepp

Försiktighet ska iaktas för patienter som genomgår allmänkirurgi på grund av de kumulativa negativa inotropa effekterna av karvedilol och anestetika. Betablockerare minskar risken för arytmier vid anestesi, men risken för hypotoni kan öka. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av vissa anestetika. Nyare studier tyder dock på att betablockerare har en fördel genom att förebygga perioperativ hjärtsjukdom och minska förekomsten av kardiovaskulära komplikationer.

Bradykardi

Karvedilol kan inducera bradykardi. Om patientens puls sjunker till under 55 slag per minut ska karvediloldosen minskas.

Överkänslighet

Försiktighet ska iaktas vid administrering av karvedilol till patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner i anamnesen och till dem som genomgår desensibiliserings-behandling eftersom betablockerare både kan öka känsligheten för allergener och svårighetsgraden hos anafylaktiska reaktioner.

Allvarliga hudreaktioner

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

Psoriasis

Patienter med psoriasis associerad till behandling med betablockerare i anamnesen ska endast ta karvedilol efter noggrann nytta-riskbedömning.

Samtidig användning av kalciumkanalblockerare

Noggrann övervakning med EKG och blodtrycksmätning krävs för patienter som samtidigt behandlas med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, eller andra antiarytmika.

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom ska en α -blockerare sättas in innan betablockerare används. Även om karvedilol har såväl alfa- som betablockerande farmakologisk verkan finns det ingen erfarenhet av dess användning vid detta tillstånd. Försiktighet ska också iaktas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt feokromocytom.

Prinzmetals angina

Läkemedel med icke-selektiv betablockerande verkan kan framkalla bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Kliniska erfarenheter av behandling med karvedilol saknas för dessa patienter, även om den alfa-blockerande verkan av karvedilol skulle kunna förhindra symtomen. Karvedilol är kontraindicerat till patienter med Prinzmetals angina (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör dock iaktas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Användare av kontaktlinser bör vara medvetna om risken för reducerad tårproduktion.

Utsättningssyndrom

Liksom vid andra betablockerare ska utsättande av karvedilol ske gradvis. I synnerhet hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Karvedilol ska sättas ut gradvis (under två veckor), till exempel genom att halvera den dagliga dosen var tredje dag. Vid behov bör substitutionsbehandling inledas samtidigt för att förhindra förvärring av angina pectoris.

Patienter med känd dålig metabolism av debrisoquin ska övervakas noggrant under behandlingens inledning.

Karvedilol har en negativ dromotrop effekt och bör därför användas med försiktighet hos patienter med första gradens hjärtblock.

Laktos

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

Behandling med karvedilol bör fasa ut, liksom användningen av andra betablockerare. Detta gäller särskilt patienter med kranskärslssjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilols inverkan på andra läkemedels farmakokinetik

Karvedilol är både substrat för och hämmare av P-glykoprotein. Biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein kan därför öka vid samtidig administrering av karvedilol. Biotillgängligheten för karvedilol kan även förändras av inducerare eller hämmare av P-glykoprotein.

Digoxin: Flera studier på friska frivilliga personer och på patienter med hjärtsvikt har visat att digoxinkoncentrationen i serum ökar med upp till 20 %. Effekten var betydligt större hos män än hos kvinnor. Därför rekommenderas ökade kontroller av digoxinkoncentrationen i serum när behandlingen med karvedilol inleds, vid dosjusteringar och när behandlingen avslutas (se avsnitt 4.4). Karvedilol påverkar inte intravenöst administrerat digoxin.

Ciklosporin: Två studier på njur- och hjärttransplanterade patienter som fick ciklosporin peroralt visade en ökning av ciklosporinkoncentrationen i plasma när behandling med karvedilol inleddes. Karvedilol förefaller öka tillgängligheten av peroralt administrerat ciklosporin med 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 hämning av P-glykoproteinets aktivitet i tarmen. På grund av betydande skillnader i ciklosporinnivåerna mellan individer rekommenderas noggrann övervakning av ciklosporinkoncentrationen när karvedilolbehandlingen inletts samt justering av ciklosporindosen efter behov. Om ciklosporin ges intravenöst förväntas ingen interaktion med karvedilol.

Andra läkemedels inverkan på karvedilols farmakokinetik

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

Cimetidin: Cimetidin, hydralazin och alkohol kan öka den systemiska tillgängligheten av karvedilol eftersom de minskar nedbrytningen i levern genom enzymhämmning. Noggrann övervakning av dessa patienter rekommenderas därför i de fall läkemedlen ges samtidigt.

Rifampicin: I en studie med 12 deltagare minskade karvedilol med cirka 60 % när det administrerades samtidigt med rifampicin, och en sämre effekt av karvedilol på det systoliska blodtrycket observerades. Interaktionsmekanismen är inte känd men effekten kan bero på att P-glykoprotein induceras i tarmen av rifampicin. Noggrann övervakning av betablockaden rekommenderas för patienter som behandlas med karvedilol och rifampicin.

Amiodaron: En *in vitro*-studie av humana levermikrosomer visade att amiodaron och desetylamiodaron hämmar oxidering av R- och S-karvedilol. Dalkoncentrationen av S-karvedilol visade en signifikant 2,2-faldig ökning hos patienter med hjärtsvikt som tog karvedilol och amiodaron samtidigt, vid jämförelse med patienter som tog karvedilol som monoterapi. Effekten på S-karvedilol tillskrevs desetylamiodaron, en metabolit av amiodaron som är en potent hämmare av CYP2C9. Noggrann övervakning av betablockaden rekommenderas för patienter som behandlas med karvedilol och amiodaron.

Fluoxetin och paroxetin: I en randomiserad cross over-studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig administrering av karvedilol och fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, i stereoselektiv hämning av karvedilolmetabolismen, med en 77-procentig ökning av genomsnittlig AUC för R-enantiomeren och en icke statistiskt signifikant 35-procentig ökning av genomsnittlig AUC för S-enantiomeren vid jämförelse med placebogruppen. Dock sågs ingen skillnad avseende biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan behandlingsgrupperna. Effekten av en engångsdos paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, på karvedilols farmakokinetik studerades på 12 försökspersoner efter en peroral engångsdos. Trots en signifikant ökning av tillgängligheten till R- och S-karvedilol sågs inga kliniska effekter hos försökspersonerna.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller perorala diabetesläkemedel: Substanser med β -blockerande egenskaper kan förstärka den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala hypoglykemiska läkemedel. Symtomen på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (i synnerhet takykardi). Regelbundna blodsockerkontroller rekommenderas därför för patienter som tar insulin eller perorala hypoglykemiska medel.

Centrala blodtryckssänkande läkemedel eller MAO-hämmare: Samtidig användning av reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och MAO-hämmare (såsom moklobemid eller fenelzin med undantag av MAO-B-hämmare) kan öka hypotoni och/eller orsaka svår bradykardi. Övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

Digoxin: Användning av både betablockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av den atrioventrikulära (AV) överledningstiden.

Kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron och andra antiarytmika: Dessa kan, i kombination med karvedilol, öka risken för störningar i AV-överledningen (se avsnitt 4.4). Enstaka fall av överledningsstörning (i sällsynta fall med hemodynamisk nedsättning) har observerats när karvedilol administreras samtidigt med diltiazem. Om karvedilol måste administreras samtidigt med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron eller andra antiarytmika, rekommenderas övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens och hjärtrytm (EKG), liksom för andra substanser med betablockerande egenskaper (se även avsnitt 4.4).

Klonidin: Samtidig användning av klonidin, reserpin, guanetid, metyldopa eller guanfacin och betablockerare kan ge en förstärkt blodtrycks- och pulssänkande effekt. Om den simultana administreringen av betablockerande läkemedel och klonidin måste avbrytas ska betablockeraren sättas ut först. Klonidinbehandlingen kan sedan avbrytas några dagar senare genom gradvis dosminskning.

Dihydropyridiner: Dihydropyridiner (såsom amlodipirin, felodipin eller nifedipin) och karvedilol ska endast ges under noggrann övervakning på grund av rapporter om hjärtsvikt och svår hypotoni.

Antihypertensiva läkemedel: Liksom andra betablockerande läkemedel kan karvedilol förstärka effekterna av andra läkemedel med antihypertensiv verkan (t.ex. α_1 -receptorblockerare) och av läkemedel som kan ge hypotensiva biverkningar (t.ex. barbiturater, fenotiaziner, tricykliska antidepressiva, samt vasodilatatorer och alkohol).

Anestetika: Noggrann övervakning av vitala tecken rekommenderas under anestesi på grund av de negativa inotropa och hypotensiva synergieffekterna av karvedilol, anestetika och narkotiska läkemedel (se avsnitt 4.4).

NSAID: Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och beta-adrenerga blockerare kan resultera i höjt blodtryck och försämrade blodtryckskontroll.

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

Ergotamin: Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande läkemedel: Ökad neuromuskulär blockad.

Nitrater: Ökning av hypotensiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen adekvat klinisk erfarenhet av användning av karvedilol hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat tillräcklig information om skadliga effekter på graviditet, embryo/fosterutveckling, födsel eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Betablockerare minskar placentaperfusionen vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd samt imatur och prematur förlösning. Dessutom kan betablockerare ge skadliga reaktioner (speciellt hypoglykemi och bradykardi) hos fostret eller det nyfödda barnet. Det kan finnas en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet under den postnatala perioden.

Karvedilol ska därför inte användas under graviditet såvida inte fördelarna för modern överväger den potentiella risken för fostret eller det nyfödda barnet.

Behandling med betablockerare ska avbrytas 72–48 timmar före förväntat förlösningdatum. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 48–72 timmarna efter förlösningen.

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råtta och ansamlas där. Utsöndring av karvedilol i bröstmjölk har inte studerats på människor. Karvedilol är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Djurstudier har visat på nedsatt fertilitet hos hondjur efter behandling med karvedilol (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende karvedilols inverkan på patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

På grund av de individuella och varierande reaktionerna (t.ex. yrsel och trötthet) kan förmågan att framföra fordon, hantera maskiner, eller arbeta utan stöd, vara nedsatt. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning, vid byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvensen är inte dosberoende, med undantag av yrsel, synrubbningar och bradykardi.

(b) Tabell över biverkningar

Risken att få en biverkning av karvedilol är jämförbar för alla indikationer. Undantag beskrivs i avsnitt (c).

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande kategorier:

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	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data

I tabell 1 sammanfattas de biverkningar som rapporterats i samband med användning av karvedilol i pivotala studier på följande indikationer: kronisk hjärtsvikt, vänsterkarmmardysfunktion efter akut hjärtinfarkt, hypertoni och långtidsbehandling av kronisk angina pectoris.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier

Organsystem	Biverkning	Frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	Bronkit	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Anemi	Vanliga
	Trombocytopeni	Sällsynta
	Leukopeni	Mycket sällsynta
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet (allergiska reaktioner)	Mycket sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	Viktökning	Vanliga

	Hyperkolesterolemi	Vanliga
	Försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes	Vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Depression, nedstämdhet	Vanliga
	Sömnrubbingar	Mindre vanliga
	Mardrömmar	Mindre vanliga
	Hallucinationer	Mindre vanliga
	Förvirring	Mindre vanliga
	Psykoser	Mycket sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Presynkope, synkope	Vanliga
	Parestesi	Mindre vanliga
<i>Ögon</i>	Synnedstättning	Vanliga
	Minskad tårproduktion (torra ögon)	Vanliga
	Ögonirritation	Vanliga
<i>Hjärtat</i>	Hjärtsvikt	Mycket vanliga
	Bradykardi	Vanliga
	Hypervolemi	Vanliga
	Vätskeretention	Vanliga
	AV-block	Mindre vanliga
	Angina pectoris	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>	Hypotoni	Mycket vanliga
	Ortostatisk hypotoni	Vanliga
	Perifera cirkulationsrubbingar (kalla extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen)	Vanliga
	Hypertoni	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Vanliga
	Lungödem	Vanliga
	Astma hos predisponerade patienter	Vanliga
	Nästäppa	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Buksmärtor	Vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Sällsynta
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GGT)	Mycket sällsynta
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudreaktioner (t.ex. allergiskt utslag, dermatit, urtikaria, klåda, psoriasis och nodulära hudlesioner)	Mindre vanliga

	Allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	Ingen känd frekvens
	Alopeci	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Smärtor i extremiteterna	Vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	Njursvikt och onormal njurfunktion hos patienter med generaliserad kärlsjukdom och/eller njursjukdom	Vanliga
	Miktionsstörningar	Vanliga
	Urininkontinens hos kvinnor	Mycket sällsynta
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni (utmattning)	Mycket vanliga
	Smärta	Vanliga
	Ödem	Vanliga

(c) Beskrivning av ett urval biverkningar

Yrsel, synkope, huvudvärk och asteni är oftast lindriga och uppträder med större sannolikhet i början av behandlingen.

Hos patienter med kongestiv hjärtsvikt kan förvärrad hjärtsvikt och vätskeretention visa sig vid upptitrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig biverkning som rapporteras hos både placebo- och karvedilolbehandlade patienter (14,5 % respektive 15,4 % hos patienter med vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling av patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom samt diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Som en klasseffekt av betablockerare kan latent diabetes bli manifest, manifest diabetes förvärras samt blodsockerregleringen försämrats.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor, vilken går tillbaka när behandlingen avbryts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Överdoserings kan leda till svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock och hjärtstillestånd. Andningsproblem, bronkospasm, kräkning, sänkt medvetandegrad och generaliserade kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom gängse stödjande åtgärder vid överdosering måste vitala parametrar övervakas och om nödvändigt korrigeras på intensivvårdsavdelning. I en del fall kan mekanisk ventilation krävas.

Absorptionen av karvedilol i magtarmkanalen kan minskas genom magsköljning, tillskott av aktivt kol och administrering av laxermedel.

Patienten ska placeras liggande på rygg.

Atropin 0,5 mg till 2 mg intravenöst kan ges vid kraftig bradykardi. Vid refraktär bradykardi ska pacemaker användas.

Den betablockerande effekten av karvedilol kan minskas på ett dosberoende sätt genom långsam intravenös administrering av sympatomimetiska läkemedel (t.ex. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin eller adrenalin), doserade efter kroppsvikt och med antagonist om så är lämpligt. Om en positiv inotrop effekt krävs kan fosfodiesterashämmare övervägas, t.ex. milrinon. I lämpliga fall kan glukagon (1 mg till 10 mg intravenöst) ges, eventuellt följt av kontinuerlig infusion av 2 till 5 mg i timmen om så krävs.

Om perifer vasodilatation är det dominerande symtomet på överdosering ska norfenefrin eller noradrenalin administreras, med kontinuerliga cirkulationskontroller.

Vid bronkospasm ges betasympatomimetika (som aerosol eller intravenöst), alternativt kan aminofyllin ges intravenöst genom långsam injektion eller infusion. Vid krampanfall rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam.

Vid allvarlig överdosering med symtom på chock ska stödjande behandling fortsätta under tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd är stabilt, eftersom förlängd elimineringsstid och redistribution av karvedilol från djupare kompartiment kan förväntas. Hur lång tid behandling med antidot krävs beror på hur svår överdoseringen är. Motåtgärder ska därför ges tills patienten är stabil.

Karvedilol elimineras inte genom dialys eftersom den aktiva substansen, sannolikt beroende på den höga proteinbindningsgraden i plasma, inte dialyseras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Karvedilol är en vasodilaterande icke-selektiv betablockerare som minskar det perifera kärlmotståndet genom selektiv alfa-1-receptor-blockering och som hämmar renin-angiotensin genom icke-selektiv betablockerings. Plasmareninaktiviteten minskas och vätskeretention är sällsynt.

Karvedilol har ingen egenstimulerande sympatikomimetisk aktivitet (ISA). Liksom propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Karvedilol är ett racemat bestående av två stereoisomerer. Båda enantiomererna befanns ha alfa-adrenerg blockerande aktivitet i djurstudier. Icke-selektiv beta₁ och beta₂-adrenoceptorblockering hänförs sig huvudsakligen till S(-) enantiomeren.

De antioxidativa egenskaperna hos karvedilol och dess metaboliter har påvisats i *in vitro* och *in vivo* djurstudier samt *in vitro* i ett antal humana celltyper.

Karvedilol påverkar inte HDL/LDL-kvoten.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har följande resultat framkommit för karvedilol:

Hypertoni

Karvedilol sänker blodtrycket hos hypertonipatienter genom en kombination av betablockad och α_1 -modulerad vasodilatation. Hos hypertonipatienter ser man en sänkning av blodtrycket som inte associerades med en samtidig ökning i det perifera motståndet, vilket observerades med rena betablockerande medel. Pulsen minskas något. *Slagvolymen förblir oförändrad*. Renalt blodflöde och njurfunktion förblir normala, så även perifert blodflöde. Därför är kalla extremiteter, vilket ofta observeras med betablockerare, sällsynt förekommande. Karvedilol ökar plasmakoncentrationen av norepinefrin hos hypertensiva patienter.

Kranskärllssjukdom

Vid långvarig behandling av patienter med angina pectoris har karvedilol visat sig ha en anti-ischemisk effekt och ge smärtlindring. Hemodynamiska studier visar att karvedilol minskar ventrikulär pre- och after-load.

Kronisk hjärtsvikt

Hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller kongestiv hjärtsvikt har karvedilol gynnsam effekt på hemodynamiken vad gäller vänsterkammarejektionsfraktion och vänsterkammardimensioner. Karvedilol minskar dödligheten och behovet av kardiovaskulär sjukhusvistelse hos patienter med hjärtsvikt. Effekten av karvedilol är dosberoende.

I en stor internationell, dubbelblind, placebokontrollerad mortalitetsstudie på flera studiecentra (COPERNICUS) deltog 2 289 patienter med svår, stabil kronisk hjärtsvikt av ischemisk eller icke-ischemisk orsak som redan fått optimerad standardbehandling (t.ex. diuretika, ACE-hämmare, eventuellt digitalis och/eller kärilvidgande läkemedel). Deltagarna randomiserades till antingen karvedilol (1 156 patienter) eller placebo (1 133 patienter). Patienterna hade systolisk vänsterkammardysfunktion med en genomsnittlig ejektionsfraktion på < 20 %. Total mortalitetsfrekvens under 1 år var i karvedilolgruppen 12,8 % och därmed 35 % lägre än placebogruppens 19,7 % ($p = 0,00013$). Nyttan med karvedilolbehandling vad gällde patientöverlevnad var genomgående i alla underpopulationer som studerades, t.ex. högriskpatienter (EF < 20 %, frekventa sjukhusvistelser). I karvedilolgruppen avled 41 % färre patienter (5,3 %) av plötslig hjärtdöd än i placebogruppen (8,9 %).

De sammantagna sekundära effektmåtten *Mortalitet eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt* (minskning med 31 %), *Mortalitet eller kardiovaskulär sjukhusvistelse* (minskning med 27 %) och *Mortalitet eller sjukhusvistelse av alla orsaker* (minskning med 24 %), var samtliga signifikant lägre i karvedilolgruppen än i placebogruppen (samtliga $p < 0,00004$).

Incidensen av allvarliga biverkningar under studien var lägre i karvedilolgruppen än i placebogruppen (39,0 % jämfört med 45,4 %). Ingen ökad incidens av försämrad hjärtsvikt i karvedilolgruppen jämfört med i placebogruppen observerades ens under titreringsfasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

oral biotillgänglighet på 31 %. Maximal plasmakoncentration av R-karvedilol är ungefär den dubbla jämfört med S-karvedilol.

In vitro-studier har visat att karvedilol är substrat för den intestinala transportören P-glykoprotein. P-glykoproteinetts roll vid distributionen av karvedilol har också bekräftats på försökspersoner *in vivo*.

Distribution

Karvedilol är starkt lipofilt och är till cirka 95 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen ligger mellan 1,5 och 2 l/kg. Distributionsvolymen är större hos patienter med levercirros.

Metabolism

I människans lever omvandlas karvedilol nästan helt genom oxidering och konjugering till ett stort antal metaboliter som främst utsöndras via gallan. Enterohepatisk cirkulation har påvisats hos djur. Genom demetylering och hydroxilering bildas tre aktiva metaboliter med β -blockerande effekter på fenolringen. Prekliniska studier har visat att dessa är cirka 13 gånger mer potenta på 4'-hydroxifenolmetaboliten än karvedilol. Jämfört med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter svag vasodilaterande effekt. Koncentrationen av de tre aktiva metaboliterna hos människa är cirka 10 gånger lägre än prekursor-koncentrationen. Två av hydroxikarbazol-metaboliterna av karvedilol är extremt potenta antioxidanter, med en 30 till 80 gånger högre potens än karvedilol.

Hos långsamma metaboliserare kan den vasodilaterande aktiva komponenten förstärkas.

Farmakokinetiska studier på människa har visat att den oxidativa nedbrytningen av karvedilol är stereoselektiv. Resultat av en *in vitro*-studie tyder på att flera cytokrom P450-isozymer, såsom CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 och CYP1A2, kan vara involverade i oxiderings- och hydroxileringsprocesserna.

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 av farmakokinetiska studier på människa har visat att CYP2D6 spelar en viktig roll i nedbrytningen av R- och S-karvedilol. Plasmakoncentrationen av R- och S-karvedilol är därför högre hos långsamma metaboliserare. Den kliniska relevansen av detta är oklar.

Eliminering

Efter en engångsdos om 50 mg karvedilol utsöndras cirka 60 % av dosen i gallan och som metaboliter via feces inom 11 dagar. Efter en engångsdos elimineras endast cirka 16 % via urinen i form av karvedilol eller dess metaboliter. Renal utsöndring av oförändrad aktiv substans var mindre än 2 %. Efter intravenös infusion av 12,5 mg karvedilol uppnåddes en plasmaclearance hos försökspersonerna på cirka 600 ml/min, och halveringstiden i elimineringsfasen var cirka 2,5 timmar.

Halveringstiden i elimineringsfasen för en 50 mg-kapsel hos samma försöksdeltagare var 6,5 timmar, vilket också motsvarar halveringstiden i absorptionsfasen för kapseln. Efter intaget är total clearance för S-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för R-karvedilol.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ett linjärt samband existerar mellan dos och högsta plasmakoncentration (C_{max}).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie på patienter med cirros visade att den systemiska tillgängligheten (AUC) för karvedilol var 6,8 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos personer med en frisk lever. Karvedilol är därför kontraindicerat till patienter med kliniskt manifest leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med hypertoni och njursjukdom ses ingen signifikant förändring av AUC-värden, halveringstid i elimineringsfasen eller maximala plasmakoncentrationer. Renal utsöndring av oförändrad aktiv substans minskar hos patienter med njursjukdom, men de farmakokinetiska

parametrarna förändras endast minimalt. Autoreglering av renalt blodflöde och glomerulär filtration kvarstår oförändrade under långtidsbehandling med karvedilol. Ingen dosjustering behövs till patienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Karvedilol elimineras inte genom dialys eftersom det inte kan passera genom dialysmembranet (troligen på grund av den omfattande plasmaproteinbindningen).

Patienter med hjärtsvikt

I en studie av 24 japanska patienter med hjärtsvikt var clearance av R- och S-karvedilol signifikant lägre än man initialt misstänkt baserat på data från friska frivilliga försökspersoner. Resultaten tyder på att farmakokinetiken för R- och S-karvedilol förändras signifikant vid hjärtsvikt.

Pediatrisk population

Studier på barn och ungdomar har visat att viktrelaterad clearance är signifikant högre jämfört med hos vuxna.

Äldre

Karvedilols farmakokinetik hos patienter med hypertoni påverkades inte signifikant av patienternas ålder. I en studie av äldre hypertonipatienter var biverkningsprofilen densamma som hos yngre patienter. I ytterligare en studie, som omfattade äldre patienter med kranskärslssjukdom, skilde sig inte de rapporterade biverkningarna från dem som rapporterades för yngre patienter. Ingen dosjustering krävs därför för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Standardtester visade inte några tecken på mutagen eller tumörstimulerande potential hos karvedilol.

Administrering av karvedilol i toxiska doser (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) till vuxna honråttor resulterade i nedsatt fertilitet (färre antal parningar, färre antal gulkroppar och färre intrauterina implantationer).

Karvedilol hade inga teratogena effekter i studier av embryonal toxicitet hos råttor och kanin. Embryotoxiska effekter och nedsatt fertilitet förekom emellertid hos kanin i doser som understeg för moderdjuret toxiska nivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon K30
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

3,125 mg tabletter innehåller också röd järnoxid (E172).

6,25 mg tabletter innehåller också gul järnoxid (E172).

12,5 mg tabletter innehåller också röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Polyeten (PE-HD) burk och lock: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Blister (Al/PVC): Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyeten (PE/HD) burk och lock: 28, 30, 60, 100, 250 och 500 tabletter.

Blister (Al/PVC) i kartong: 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,125 mg: 17068

6,25 mg: 17069

12,5 mg: 17070

25 mg: 17071

50 mg: 17072

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.10.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 26.05.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.03.2021