

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carveratio 6,25 mg tabletti
Carveratio 12,5 mg tabletti
Carveratio 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 6,25 mg, 12,5 mg tai 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 89 mg/86 mg/171 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

6,25 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "2". Toinen puoli on sileä.

12,5 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "3". Toinen puoli on sileä.

25 mg:n tabletti: valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkinnät "C" ja "4". Toinen puoli on sileä.

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Krooninen, stabiili angina pectoris.

Keskivaikean tai vaikean stabiilin sydämen vajaatoiminnan lisähoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Carveratio-tableteista on saatavana kolmea eri vahvuutta: 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg.

Annostus

Essentiaalinen hypertensio

Karvedilolia voidaan käyttää hypertension hoitoon yksinään tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin, erityisesti tiatsididiureetteihin. Lääke on suositeltavaa ottaa kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltu kerta-annos on kuitenkin 25 mg ja suurin suositeltu vuorokausiannos on 50 mg.

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa asteittain

kahden viikon välein tai harvemmin.

Läkkäät

Hypertension hoidossa suositeltu aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa, mikä voi riittää myös ylläpitoannokseksi. Jos hoitovaste on kuitenkin tätä annosta käytettäessä riittämätön, annosta voidaan suurentaa asteittain kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen, stabiili angina pectoris

Aikuiset

Suosittelu aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa asteittain kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 mg kahteen annokseen jaettuna (kahdesti vuorokaudessa).

Läkkäät

Suosittelu aloitusannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa, joka on suurin suositeltu vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia käytetään keskivaikeissa tai vaikeissa sydämen vajaatoimintatapauksissa tavanomaisen diureetti-, ACE:n estäjä-, digitalis- ja/tai vasodilataattorihoidon lisänä. Potilaan kliinisen tilan on oltava vakaa (ei NYHA-luokituksen muutoksia eikä sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitajaksoja) ja peruslääkityksen on täytynyt pysyä muuttumattomana vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoitoa aloittamista. Lisäksi potilaan vasemman kammion ejektiofraktion tulee olla pienentynyt ja sydämen syketiheyden tulee olla > 50 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen > 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Aloitusannos on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos potilas sietää aloitusannoksen hyvin, karvediloliannosta voidaan suurentaa kahden viikon välein tai harvemmin; ensin annokseen 6,25 mg kahdesti vuorokaudessa, myöhemmin annokseen 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ja lopulta annokseen 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos on suositeltavaa suurentaa suurimpaan potilaan sietämään annokseen.

Suosittelu enimmäisannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa alle 85 kg painaville potilaille ja 50 mg kahdesti vuorokaudessa yli 85 kg painaville potilaille, jos sydämen vajaatoiminta ei ole vaikea. Jos annos suurennetaan 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, varovaisuutta on noudatettava ja lääkärin on seurattava potilaan tilaa huolellisesti.

Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa sydämen vajaatoiminnan oireet voivat pahentua väliaikaisesti etenkin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai jotka käyttävät suuria diureettiannoksia. Hoidon keskeyttäminen ei yleensä tällöin ole tarpeen, mutta annosta ei saa suurentaa. Lääkärin/kardiologin on tarkkailtava potilasta karvedilolihoitoa aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Ennen annoksen suurentamista potilas on aina tutkittava sydämen vajaatoiminnan mahdollisten pahenemisoireiden tai liiallisen vasodilataation oireiden varalta (esim. munuaistoiminta, paino, verenpaine sekä sydämen syketiheys ja rytmi). Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteen kertyminen hoidetaan suurentamalla diureettiannosta, mutta karvediloliannosta ei saa suurentaa, ennen kuin potilaan tila on vakiintunut. Jos bradykardiaa ilmenee tai jos eteis-kammiojohtumisaika pitenee, on ensimmäiseksi määritettävä digoksiinin pitoisuus. Joskus voi olla tarpeen pienentää karvediloliannosta tai keskeyttää hoito väliaikaisesti. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan yleensä jatkaa.

Jos karvedilolihoito on keskeytetty yli kahdeksi viikoksi, se on aloitettava uudelleen annoksella 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa ja annosta on suurennettava asteittain edellä esitetyn suosituksen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on määritettävä potilaskohtaisesti, mutta farmakokineettisten tietojen perusteella karvediloliannoksen muuttaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Karvedilolihoito on vasta-aiheinen potilailla, joilla on kliinisesti ilmeinen maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Näin ollen karvedilolia ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Iäkkäät voivat olla muita herkempiä karvedilolin vaikutuksille, joten heitä on tarkkailtava huolellisemmin.

Muiden beetasalpaajien tavoin karvedilolinkin käyttö on lopetettava asteittain, etenkin, jos potilaalla on sepelvaltimotauti (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tabletteja ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on kuitenkin suositeltavaa ottaa karvedilolilääkitys aterian yhteydessä, jotta imeytyminen hidastuu ja ortostaattisen hypotension riski pienenee.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Epästabiili/dekompensoitu sydämen vajaatoiminta.
- Kliinisesti merkittävä maksan vajaatoiminta.
- Metabolinen asidoosi.
- Toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalle ole asennettu tahdistinta).
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min).
- Sairas sinus -oireyhtymä (mukaan lukien sinus-eteiskatkokset).
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 85 mmHg).
- Kardiogeeninen sokki.
- Keuhkoastma tai muut hengitystiesairaudet, joihin liittyy bronkospasmia (esim. keuhkohtaumatauti).
- Akuutti keuhkoembolia.
- Prinzmetalin angina.
- Keuhkosydänsairaus (*cor pulmonale*).
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä (lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä).
- Samanaikainen laskimoon annettava verapamiili-, diltiatseemi- tai muu rytmihäiriölääkehoito.
- Imetyt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Perussääntönä karvedilolilääkitys on aina annettava potilaan jo käytössä olevan sydämen vajaatoiminnan tavanomaisen peruslääkityksen lisähoitona (eli diureetit, digitalis, ACE:n estäjät ja/tai muut vasodilataattorit). Karvedilolihoito on aloitettava kardiologiasta kokemusta omaavan lääkärin toimesta ja ainoastaan tilanteessa, jossa potilaan tavanomainen sydämen vajaatoiminnan peruslääkitys on vakiintunut (eli peruslääkityksen annostus on pysynyt muuttumattomana vähintään neljän viikon ajan ennen karvedilolihoiton aloitusta).

Ensimmäinen karvediloliannos, tai karvediloliannoksen suurentaminen, voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun etenkin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka ≥ 3) tai suola-/nestevajaus (esim. suurten diureettiannosten vuoksi), jotka ovat iäkkäitä (≥ 70 -vuotiaat), tai joilla on matala perusverenpaine (esim. systolinen paine < 100 mmHg). Hallitsemattomien

hypotensioreaktioiden välttämiseksi näitä potilaita on seurattava kahden tunnin ajan ensimmäisen karvediloliannoksen, tai ensimmäisen suurennetun karvediloliannoksen jälkeen.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karvediloliannoksen suurentamisvaiheessa voi ilmetä sydämen vajaatoiminnan pahenemista tai nesteen kertymistä elimistöön. Jos tällaisia oireita esiintyy, on potilaan diureettiannosta suurennettava. Karvediloliannosta ei sen sijaan pidä suurentaa ennen kuin potilaan kliininen tila on jälleen vakaa. Joskus karvediloliannosta voidaan joutua pienentämään, tai joskus harvoin jopa hetkellisesti keskeyttämään karvedilolilääkitys kokonaan. Tällaiset tapaukset eivät kuitenkaan tarkoita, ettei onnistunut karvedilolitritras olisi myöhemmin mahdollinen. Karvedilolin ja digitaalisglykosidien yhteiskäytössä on syytä varovaisuuteen, sillä molemmat lääkkeet hidastavat eteis-kammiojohtumista.

Munuaistoiminta kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

Munuaistoiminnan ohimenevää heikentymistä on havaittu karvedilolihoiton aikana kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta. Näitä riskitekijöitä omaavien potilaiden munuaistoimintaa on siksi seurattava karvedilolin annostituksen aikana. Jos munuaistoiminta heikkenee, on karvediloliannosta pienennettävä tai hoito keskeytettävä.

Akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö

Ennen karvedilolihoiton aloittamista potilaan on oltava kliinisesti stabiili ja hänen on pitänyt saada ACE:n estäjähoitoa vähintään 48 edeltävän tunnin ajan. Lisäksi ACE:n estäjäannoksen on pitänyt pysyä samana vähintään karvedilolihoiton aloitusta edeltävän 24 tunnin ajan. Koska kokemusta karvedilolin kliinisestä käytöstä epästabiliin angina pectoriksen yhteydessä on vain vähän, näiden oireiden yhteydessä on noudatettava varovaisuutta.

Hypertensio

Essentiaalisessa verenpainetaudissa karvedilolia voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden (etenkin tiatsididiureettien) kanssa. Jos (esi)hoito diureetilla on jo aloitettu, suositellaan liiallisen verenpaineen ennaltaehkäisemiseksi diureetilääkityksen lyhytaikaista keskeyttämistä ennen karvedilolihoiton aloittamista, jos tämä vain on mahdollista.

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi karvedilolia ei pidä antaa labiilia tai sekundaarista hypertensiota sairastaville potilaille; potilaille, joilla on täydellinen haarakatkos; potilaille, joilla on taipumusta verenpaineen laskuun asentoa vaihtaessaan (ortostaasi); potilaille, joilla on akuutti sydäntulehdus; potilaille, joilla on sydänläppä- tai ulosvirtausalueen muutoksia, jotka vaikuttavat hemodynamiikkaan; potilaille, joilla on loppuvaiheen ääreisvaltimoiden perfuusiohäiriöitä tai potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät alfa-1- salpaajia tai alfa-2-reseptorin agonisteja.

Jos yksittäistapauksissa samanaikainen karvedilolin ja klonidiinin käyttö on katsottu perustelluksi, on klonidiinihoito asteittain lopetettava muutamia päiviä sen jälkeen, kun karvedilolihoito on lopetettu.

Ensimmäisen asteen sydänkatkos

Negatiivisen dromotrooppisen vaikutuksen vuoksi karvedilolin käytössä on syytä varovaisuuteen potilailla, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Keuhkoahdistauti (COPD)

Bronkospasmeihin taipuvaisilla potilailla voi ilmetä hengitysvaikeuksia mahdollisen hengitystievastuksen lisääntymisen vuoksi. Karvedilolia ei saa käyttää, jos potilaalla on hengitystiesairaus, johon liittyy bronkospasmiä (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Varovaisuuteen on syytä määrättäessä karvedilolia diabeetikoille, sillä karvediloli saattaa peittää tai vaimentaa akuutin hypoglykemian aiheuttamat varhaiset merkit ja oireet. Veren glukoositasapainoa on siksi seurattava säännöllisin verensokerimäärityksin karvedilolihoitoa aloitettaessa ja annosta muutettaessa. Diabeteslääkitystä on mahdollisesti muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.5).

Etenkin pitkäaikaisen, tiukan paaston yhteydessä on myös huolellisesti seurattava veren glukoositasoa. Beetasalpaajat saattavat lisätä insuliiniresistenssiä ja voivat peittää hypoglykemian oireita. Lukuisat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että vasodilatoivilla beetasalpaajilla, kuten karvedilolilla, on suotuisampi vaikutus glukoosi- ja lipidiprofiiliin.

Perifeerinen verisuonisairaus

Karvedilolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on perifeerinen verisuonisairaus, sillä beetasalpaajat voivat laukaista tai pahentaa huonontuneen valtimoverenkierron aiheuttamia oireita.

Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolin käytössä on syytä varovaisuuteen potilailla, joilla on ääreisverenkiertoon liittyviä häiriöitä (esim. Raynaud'n oireyhtymä), sillä karvediloli saattaa pahentaa tällaisten sairauksien oireita.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Karvediloli voi peittää hypertyreosin oireita.

Anestesia ja suuret leikkaustoimenpiteet

Karvedilolin ja anestesia-aineiden negatiivisten inotrooppisten yhteisvaikutusten vuoksi varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joille ollaan tekemässä jokin yleiskirurginen toimenpide.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Karvedilolin annosta on pienennettävä, jos potilaan sydämen syketiheys harvenee alle 55 lyöntiin/min.

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava, jos karvedilolia annetaan potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyysreaktioita tai jotka saavat parhaillaan siedätyshoitoa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että anafylaktisten reaktioiden vakavuusastetta.

Vaikea-asteiset ihon hättävähäikutukset

Vaikea-asteisia ihon hättävähäikutuksia, mukaan lukien toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), on raportoitu karvedilolihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos karvediloliin mahdollisesti liittyviä vaikeita iho-oireita ilmenee, on hoito lopetettava pysyvästi.

Psoriaasi

Jos potilaalla on aiemmin ilmennyt beetasalpaajahoitoon liittyvää psoriaasia, on karvedilolia määrättävä vasta huolellisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Huolellinen EKG:n ja verenpaineen seuranta on tarpeen potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät verapamiili- tai diltiatseemityyppisiä kalsiuminestäjiä tai muita rytmihäiriölääkkeitä (koskee etenkin amiodaronia).

Feokromosytooma

Jos potilaalla on feokromosytooma, on alfasalpaajahoito aloitettava ennen minkään beetasalpaajalääkityksen aloittamista. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpaavia ominaisuuksia, lääkkeen käytöstä feokromosytooman hoidossa ei ole kokemusta. Varovaisuuteen on siksi syytä määrättäessä karvedilolia potilaille, joilla epäillään olevan feokromosytooma.

Prinzmetalin angina

Epäselektiiviset beetasalpaajat saattavat aiheuttaa rintakipuja Prinzmetalin anginaa sairastavilla potilailla. Kliinistä kokemusta karvedilolin käytöstä tällaisten potilaiden hoidossa ei ole, mutta karvedilolin alfareseptoreita salpaavat ominaisuudet saattavat ennaltaehkäistä edellä mainittuja oireita. Karvediloli on vasta-aiheinen potilaille, joilla on todettu Prinzmetalin angina (ks. kohta 4.3). Varovaisuuteen on syytä, kun karvedilolia määrätään potilaille, joilla epäillään Prinzmetalin anginaa.

Piilolinsit

Piilolinsien käyttäjien on muistettava, että lääkitys saattaa vähentää kynnelneesten erittymistä.

Vieroitusoireet

Karvedilolin käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti. Tämä koskee etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavia potilaita. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen (kahden viikon kuluessa).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat saattavat olla tavallista herkempiä karvedilolin vaikutuksille, ja siksi heitä on seurattava tarkoin. Muiden beetasalpaajien tavoin, karvedilolihoito on lopetettava vähitellen. Tämä koskee etenkin sepelvaltimotautipotilaita (ks. kohta 4.4).

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin inhibiittori että substraatti. Siksi P-glykoproteiinin kuljettamien lääkkeiden biologinen hyötyosuus saattaa lisääntyä, jos karvedilolia käytetään samanaikaisesti. Lisäksi karvedilolin biologinen hyötyosuus saattaa muuttua P-glykoproteiinin induktorien ja inhibiittorien vaikutuksesta.

Sekä CYP2D6:n ja CYP2C9:n induktorit, että inhibiittorit saattavat muuttaa karvedilolin systeemistä ja/tai presysteemistä metaboliaa stereoselektiivisesti, mikä saattaa johtaa R- ja S-karvedilolin korkeampaan tai matalampaan plasmapitoisuuteen. Potilaita, jotka käyttävät CYP-entsyymejä indusoivia (esim. rifampisiini, karbamatsapiini ja barbituraatit) tai inhiboivia lääkkeitä (esim. paroksetiini, fluoksetiini, kinidiini, sinakalseetti, bupropioni, amiodaroni, tai flukonatsoli) on seurattava tarkoin karvedilolin samanaikaisen käytön yhteydessä, sillä seerumin karvedilolipitoisuudet saattavat pienentyä entsyymi-induktorien ja lisääntyä entsyymi-inhibiittoreiden vaikutuksesta. Joitakin potilailla tai terveillä vapaaehtoisilla havaittuja esimerkkejä on lueteltu alla, mutta luettelo ei ole tyhjentävä.

Sydänglykosidit: Digoksiinin pitoisuus kasvaa jopa 20 % ja digitoksiinin 13 % hypertensiivisillä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti karvedilolia ja digoksiinia tai digitoksiinia. Sekä digoksiini että karvediloli hidastavat eteis-kammiojohtumista. Plasman digoksiinipitoisuuden seuranta suositellaan, kun karvedilolihoito aloitetaan, annosta muutetaan tai hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini: 12 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä tutkimuksessa rifampisiinin käyttö pienensi karvedilolin plasmapitoisuutta noin 60 %. Tämä johtui todennäköisesti P-glykoproteiinin induktiosta, mikä johti vähentyneeseen karvedilolin imeytymiseen suolesta.

Siklosporiini ja takrolimuusi: Suun kautta otetun siklosporiinin plasmapitoisuudet kasvoivat karvedilolihoiton aloittamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa, johon osallistui munuais- tai sydänsiirännäisen saaneita potilaita. Noin 30 % potilaista siklosporiinin annosta oli vähennettävä, jotta siklosporiinin plasmapitoisuudet saatiin pidettyä terapeuttisella alueella. Muilla annosta ei tarvinnut muuttaa. Siklosporiinin annosta vähennettiin näillä potilailla keskimäärin 20 %. Suuren yksilöiden välisten vaihteluiden vuoksi on suositeltavaa, että siklosporiinin pitoisuuksia seurataan huolellisesti karvedilolihoiton aloittamisen jälkeen ja siklosporiinin annos sovitetään tarpeen mukaan. Siklosporiinin laskimonsisäisessä annossa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia karvedilolin kanssa. Lisäksi on olemassa viitteitä siitä, että CYP3A4 osallistuisi karvedilolin metaboliaan. Takrolimuusi on P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n substraatti, joten karvediloli voi vaikuttaa myös takrolimuusin farmakokinetiikkaan näiden yhteisvaikutusmekanismien kautta.

Amiodaroni: Amiodaroni vähensi S-karvedilolin puhdistumaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todennäköisesti estämällä CYP2C9:ää. R-karvedilolin keskimääräinen plasmapitoisuus ei muuttunut. S-karvedilolin pitoisuuden nousun seurauksena mahdollinen β -salpauksen lisääntymisen riski on olemassa.

Fluoksetiini: Satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 10 sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta fluoksetiin, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, samanaikainen käyttö johti karvedilolin metabolian stereoselektiiviseen estoon. Tämän seurauksena R(+)-enantiomeerin keskimääräinen AUC-arvo kasvoi 77 %. Haittavaikutuksissa, verenpaineessa tai sydämen syketaajudessa ei kuitenkaan huomattu eroa hoitoryhmien välillä.

Alkoholi: Samanaikainen alkoholin käyttö voi vaikuttaa karvedilolin verenpainetta alentavaan vaikutukseen, ja se voi myös aiheuttaa erilaisia haittavaikutuksia. Alkoholin nauttimisella on osoitettu olevan verenpainetta äkillisesti alentavaa vaikutusta, mikä saattaa voimistaa karvedilolin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Koska karvediloli on vain heikosti vesiliukoinen, mutta liukenee helposti etanoliin, saattaa alkoholi vaikuttaa suolistossa karvedilolin imeytymisnopeuteen ja/tai -asteeseen lisäämällä tämän lääkeaineen liukoisuutta. Lisäksi karvedilolin on osoitettu osittain metaboloituvan CYP2E1:n vaikutuksesta, ja alkoholin tiedetään sekä indusoivan että estävän tämän entsyymin toimintaa.

Greippimehu: Yhden 300 ml:n suuruisen greippimehuannoksen osoitettiin suurentavan karvedilolin AUC-arvoa 1,2-kertaisesti verrattuna veden vaikutukseen. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, mutta potilaiden olisi hyvä välttää greippimehun samanaikaista nauttimista ainakin siihen saakka, että vakaa annosvaste on saavutettu.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Lääkkeet, joilla on beetasalpausominaisuuksia, saattavat voimistaa insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta. Hypoglykemian oireet voivat peittyä tai heikentyä (erityisesti takykardia). Insuliinia tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käyttävien potilaiden veren glukoosipitoisuuden säännöllistä seuranta suositellaan.

Katekoliamiinivajausta aiheuttavat aineet: Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti aineita, joilla on beetareseptoreja salpaavia ominaisuuksia, sekä lääkettä, joka voi aiheuttaa katekoliamiinivarastojen tyhjenemistä (esim. reserpiini, guanetidiini, metyyliidopa, guanfasiini ja monoamiinioksidaasin estäjät), on seurattava tarkoin hypotension ja/tai vaikean bradykardian merkkien varalta.

Digoksiini: Digoksiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa additiivisen eteis-kammio(AV)-johtumisajan pidentymisen.

Verapamiilin tai diltiatseemin tyypiset kalsiumkanavan salpaajat, amiodaroni ja muut rytmihäiriölääkkeet: Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö karvedilolin kanssa saattaa lisätä AV-johtumishäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4). Potilasta on seurattava huolellisesti myös käytettäessä karvedilolin kanssa samanaikaisesti joko ryhmän I rytmihäiriölääkettä tai amiodaronia (suun kautta). Bradykardiaa, sydämen pysähtymistä ja kammiovärinää on ilmoitettu esiintyneen pian beetasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet amiodaronia. Jos laskimoon annetaan samanaikaisesti ryhmän I A tai I C rytmihäiriölääkkeitä, seurauksena voi olla sydämen vajaatoiminta. Jos on tarpeen käyttää karvedilolia yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyypisten kalsiumkanavan salpaajien, amiodaronin tai muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten muiden beetareseptoreita salpaavia ominaisuuksia omaavien lääkkeiden) kanssa, suositellaan verenpaineen sekä sydämen sykkeen ja rytmin (EKG:n) seuranta (ks. lisäksi kohta 4.4).

Klonidiini: Klonidiinin samanaikainen käyttö sellaisten aineiden kanssa, joilla on beetareseptoreita salpaavia ominaisuuksia, saattaa lisätä verenpainetta alentavaa ja syketihyettä laskevaa vaikutusta. Kun klonidiinin ja aineiden, joilla on beetareseptoreja salpaavia ominaisuuksia, samanaikainen käyttö

lopetetaan, beetareseptoreja salpaavan lääkkeen käyttö pitää lopettaa ensin. Klonidiinin käyttö voidaan lopettaa useita päiviä myöhemmin laskemalla annosta vähitellen.

Nitraatit: Hypotensiivisen vaikutuksen voimistuminen.

Verenpainelääkkeet: Kuten muutkin aineet, joilla on beetareseptoreita salpaavia ominaisuuksia, myös karvediloli voi voimistaa muiden samanaikaisesti käytettyjen verenpainetta alentavien lääkkeiden (kuten alfa₁-reseptoriantagonistien) tai sellaisten aineiden vaikutusta, joiden haittavaikutusprofiiliin kuuluu hypotensio, kuten barbituraatit, fentiatsiinit, trisykliset masennuslääkkeet, vasodilataattorit ja alkoholi.

Anesteetit: Karvedilolin ja anestesia-aineiden synergististen negatiivisten inotrooppisten ja verenpainetta laskevien vaikutusten vuoksi anestesian aikana suositellaan elintoimintojen tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit: Karvedilolin verenpainetta laskeva vaikutus heikkenee nesteen ja natriumin kertymisen vuoksi.

Sympatomimeetit, joilla on alfa- tai beetamimeettisiä vaikutuksia: Käyttöön liittyy hypertension ja voimakkaan bradykardian riski.

Keuhkoputkia laajentavat beeta-agonistit: Ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat estävät keuhkoputkia laajentavien beetasalpaajien keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta. Potilaiden tarkkaa seurantaa suositellaan.

Ergotamiini: Vasokonstriktio voimistuu.

Neuromuskulaariset salpaajat: Neuromuskulaarinen salpaus voimistuu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä kokemusta karvedilolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä saattaa johtaa varhaiseen sikiökuolemaan sekä keskenmenoon tai ennenaikaiseen synnytykseen. Lisäksi sikiö tai vastasyntynyt saattaa kokea beetasalpauksesta johtuvia haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Vastasyntyneen riski saada sydän- ja keuhkokomplikaatioita on kohonnut.

Karvedilolia ei siksi pidä käyttää raskauden aikana, elleivät hoidosta odotettavissa olevat hyödyt ylitä siitä mahdollisesti aiheutuvia riskejä.

Beetasalpaajahoito on keskeytettävä 72–48 tuntia ennen odotettua synnytystä. Mikäli tämä ei ole mahdollista, on vastasyntyneen tilaa seurattava ensimmäisten 48–72 tunnin ajan syntymän jälkeen.

Imetys

Imettävillä eläimillä suoritettavat kokeet ovat osoittaneet, että karvediloli ja/tai sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon. Karvedilolin mahdollista erittymistä ihmisen äidinmaitoon ei ole tutkittu. Karvedilolin imetyksenaikainen käyttö on vasta-aiheista. Jos potilasta hoidetaan karvedilolilla, on imetys siten keskeytettävä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on karvedilolin käytön jälkeen havaittu häiriöitä naaraiden hedelmällisyydessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia karvedilolin mahdollisista vaikutuksista potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska yksilöllisesti vaihtelevat reaktiot (esim. huimaus, väsymys) ovat mahdolliset, lääkitys saattaa heikentää potilaan ajokykyä, hänen kykyään käyttää koneita sekä kykyään työskennellä epävakaalla alustalla. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, aikaa juuri annoksen suurentamisen jälkeen sekä tilanteita, joissa lääkevalmistetta joudutaan vaihtamaan tai potilas käyttää alkoholia lääkähoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten esiintymistiheys ei riipu annoskoosta, lukuun ottamatta huimausta, näköhäiriöitä, bradykardiaa ja sydämen vajaatoiminnan pahenemista.

b) Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Useimpien karvediloliin liittyvien haittavaikutusten riski on samansuuruinen riippumatta indikaatiosta. Poikkeukset tästä säännöstä on esitetty kohdassa c).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	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 ($< 1/10\ 000$)	yleisyys tuntematon
Infektiot		Bronkiitti, keuhkokuume, ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektio				
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia	Leukopenia	
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys (allergiset reaktiot)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu, hyperkolesterolemia, veren sokeritasapainon heikkeneminen (hyperglykemia, hypoglykemia) potilailla joilla on diabetes				
Psyykkiset häiriöt		Masennus, masentunut mieliala	Unihäiriöt, sekavuus, painajaisunet, aistiharhat		Psykoosi	
Hermosto	Huimaus, päänsärky	Pyötymistä enteilevä olo, pyörtyminen	Tuntohäiriöt			
Silmät		Näön heikkeneminen, vähenty-				

		nyt kyynelneesten eritys (silmien kuivuus), silmien ärsytys				
Sydän	Sydämen vajaatoiminta	Bradykardia, hypervolemia, nesteyli- kuormitus	Eteis- kammiokatkos, angina pectoris			
Verisuonisto	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio, ääreisveren- kierron häiriöt (kylmät raajat, ääreisveren- kierron sairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n oireyhtymän paheneminen)				
Hengitys- elimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengen- ahdistus, keuhkoedeema, astma siihen taipuvaisilla potilailla		Nenän tukkoisuus		
Ruoansulatus- elimistö		Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ylävatsavaivat, vatsakipu	Ummetus	Suun kuivuminen		
Maksa ja sappi					Alaniini- amino- transferaasi- (ALAT), aspartaatti- aminotrans- feraaasi- (ASAT) ja gamma-gluta- myylitransfe- raasiarvojen (γ -GT) kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, kutina, psoriaasin tai punajäkälän kaltaiset ihovauriot ja liikahikoilu)		Vaikea- asteiset ihon haittavaiku- tukset (esim. erythema multiforme, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	Alopesia

Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu				
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toimintahäiriöt potilailla, joilla on diffuusi verisuonisairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta, virtsaamis-häiriöt			Virtsanpidätyskyvyttömyys naisilla	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus (uupumus)	Kipu, edeema				

c) *Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset*

Huimaus, pyörtyminen, päänsärky ja astenia ovat yleensä luonteeltaan lieviä reaktioita, ja näitä esiintyy yleisimmin hoidon alkuvaiheessa.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja nesteen kertymistä elimistöön voi ilmetä karvediloliannoksen suurentamisvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminta on ollut yleisesti raportoitu haittatapahtuma sekä plasebo- että karvedilolihoitoa saaneiden ryhmissä (14,5 %:lla luumelääkettä saaneista ja 15,4 %:lla karvedilolia saaneista potilaista, joilla oli akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Munuaistoiminnan tilapäistä (korjautuvaa) heikentymistä on havaittu karvedilolihoiton yhteydessä kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla oli alhainen verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi versisuonisairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

β -salpaajien luokkaan kuuluvat lääkkeaineet voivat laukaista piilevän diabeteksen, pahentaa jo olemassa olevan diabeteksen sekä estää verensokeritasapainon säätelyä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa virtsanpidätyskyvyttömyyttä naisilla. Tämä haittavaikutus menee ohi, kun lääkitys lopetetaan.

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

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

Karvedilolin yliannos voi aiheuttaa vakavan hypotension, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin, sinuspysähdyksen tai sydämen pysähtymisen. Myös hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnan tason muutoksia ja yleistyneitä kouristuskohtauksia voi esiintyä.

Hoito

Tavanomaisten elintoimintoja tukevien hoitotoimenpiteiden lisäksi vitaalitoimintoja on seurattava ja korjattava, ja potilaalle on tarvittaessa annettava tehohoitoa. Mekaaninen ventilaatio voi joissakin tapauksissa olla tarpeen.

Karvedilolin imeytymistä ruoansulatuskanavasta voi vähentää vatsahuuhtelulla, lääkehiilellä tai laksatiivilla.

Potilas on asetettava selälleen makaamaan. Hoitotoimia ovat mm:

- bradykardiaan:
Atropiinia. Hoitoon reagoimattoman bradykardian yhteydessä tulee käyttää sydämentahdistinta.
- hypotensioon tai sokkiin:
Plasmankorviketta; tarvittaessa sympatomimeetin kera.

Karvedilolin beetasalpausvaikutusta voidaan vähentää tai jopa poistaa potilaan painon mukaan säädetyllä, hitaasti laskimonsisäisesti annettulla sympatomimeettiannoksella (esim. isoprenaliini, dobutamiini, orsiprenaliini tai adrenaliini). Sympatomimeetin teho on annoksesta riippuvainen. Jos hoidossa tarvitaan positiivista inotrooppista vaikutusta, voidaan harkita fosfodiesteriäsin estäjän (esim. milrinonin) käyttöä. Tarvittaessa potilaalle voidaan antaa glukagonia, jonka antoa mahdollisesti jatketaan jatkuvalla infuusiolla.

Jos myrkytysreaktion pääasiallisena oireena on perifeerinen vasodilataatio, on potilaalle annettava norfenefriiniä tai noradrenaliinia verenkiertotoimintaa jatkuvasti valvoen.

Bronkospasmien hoitoon potilaalle annetaan beetasympatomimeettejä (inhalaatioaerosolina tai laskimoon, jos inhalaation teho ei ole riittävä) tai aminofylliiniä hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon.

Jos potilaalla on kouristuksia, hänelle suositellaan annettavaksi diatsepaamia tai klonatsepaamia hitaasti laskimoon.

Tärkeää:

Jos kyseessä on vakava myrkytystapaus ja potilas on sokissa, myrkytyksen vastatoimia on jatkettava riittävän kauan, sillä karvedilolin eliminaation puoliintumisaika on todennäköisesti tavanomaista pidempi ja uudelleen jakautuminen syvistä kudoksista normaalia hitaampaa. Vastalääkityksen kesto on riippuvainen yliannoksen vakavuudesta ja hoitoa on jatkettava, kunnes potilaan tila vakiintuu.

Karvediloli ei ole dialysoitavissa, sillä lääkeaine sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Siksi sitä ei voida poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Karvediloli on kahden stereoisomeerin (R- ja S-karvedilolin) raseeminen seos. Terapeuttisella annostusalueella sillä on samanaikaisesti sekä alfa- että beetasalpaavia ominaisuuksia. S-enantiomeeri salpaa beetareseptorit epäselektiivisesti ja kompetitiivisesti, ja molemmat enantiomeerit omaavat saman, spesifisesti alfa1-adrenergisiä reseptoreita salpaavan vaikutuksen. Lääkeaineella on siten negatiivinen krono-, dromo-, batmo- ja inotrooppinen vaikutus sydämeen. Suurempina pitoisuuksina karvedilolilla on myös heikko tai kohtalainen kalsiumkanavia salpaava vaikutus. Karvedilolilla ei ole omaa sympatomimeettistä aktiivisuutta ja (propranololin tapaan) sillä on membraaneja stabiloivia ominaisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sen lisäksi, että karvedilolilla on beeta-adrenergisten reseptorien salpauksesta johtuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia (jotka on kuvattu tarkemmin seuraavassa kohdassa), se vähentää ääreisverisuonten vastusta alfa1-adrenergisten reseptorien selektiivisen salpauksen kautta. Sen kalsiumkanavia salpaava vaikutus voi myös lisätä verenvirtausta spesifisissä verisuonikudoksissa, kuten ihoverisuonissa. Beetasalpausvaikutuksensa kautta karvediloli hillitsee reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa ja vähentää siten reniinin vapautumista, jolloin nesteen kertyminen elimistöön on harvinaista. Karvediloli vähentää fenyylicfriinin (alfa1-adrenergisten reseptorien agonisti), mutta ei angiotensiini II:n, aiheuttamaa verenpaineen nousua. Karvedilolin on todettu omaavan elimiä suojaavia vaikutuksia, jotka todennäköisesti ainakin osittain johtuvat sen adrenergisiä reseptoreita salpaavaan vaikutukseen liittyvistä lisäominaisuuksista. Lääkeaineen molemmilla enantiomeereilla on voimakkaat antioksidanttivaikutukset, ja se toimii reaktiivisten happiradikaalien sieppaajana. Useita eri tekijöitä mittaavissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu oksidatiivisen stressin vähenevän jatkuvan karvedilolihoidon myötä. Lisäksi karvedilolilla on antiproliferatiivinen vaikutus ihmisen verisuonten sileälihassoluihin. HDL- ja LDL-kolesterolin suhde säilyy normaalina karvedilolihoidon aikana. Potilailla, joilla oli sekä hypertensio että dyslipidemia, todettiin positiivinen vaikutus lipidiprofiiliin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on saatu seuraavat tulokset:

Hypertensio

Karvediloli alentaa hypertensiivisten potilaiden verenpainetta beetasalpauksen ja alfa1-välitteisen vasodilataation kautta. Verenpaineen laskuun ei liity samanaikaista perifeerisen kokonaisvastuksen nousua, ja perifeerinen verenvirtaus säilyy ennallaan. Sydämen sykkeessä havaitaan kohtalainen lasku. Munuaisperfuusio ja munuaisten toiminta säilyvät yleensä muuttumattomina. Karvediloli ylläpitää iskuilavuutta ja vähentää perifeeristä kokonaisvastusta.

Karvediloli nostaa hypertensiivisten potilaiden noradrenaliinipitoisuutta plasmassa.

Sepelvaltimotauti

Sepelvaltimotautipotilaiden hoidossa karvedilolilla on anti-iskeeminen ja rintakipua ehkäisevä vaikutus myös pitkäaikäiskäytössä. Väittämiä hemodynaamisia vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin ventrikulaarisen esikuormituksen (keuhkojen valtimopaineen ja keuhkojen kapillaaripaineen) ja jälkikuormituksen (perifeerisen vastuksen) vähenemistä.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Karvediloli vähensi merkittävästi kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta, lievitti oireita ja paransi vasemman kammion toimintaa potilailla, joilla oli iskeeminen tai ei-iskeeminen, krooninen sydämen vajaatoiminta. Karvedilolin vaikutus riippuu annoksesta.

Laajaan kansainväliseen, kaksoissokkoutettuun ja lumelääkekontrolloituun karvedilolimonikeskustutkimukseen (COPERNICUS) otettiin 2 289 potilasta, joilla oli vaikea, stabiili ja krooninen iskeeminen tai ei-iskeeminen sydämen vajaatoiminta ja jotka jo saivat optimaalista standardihoitoa sairauteensa (esim. diureetit, ACE:n estäjät, tarvittaessa digitalista ja/tai vasodilataattoreita). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko karvedilolia (1 156 potilasta) tai lumelääkettä (1 133 potilasta). Potilailla oli vasemman kammion systolinen toimintahäiriö, ja heidän keskimääräinen ejektiofraktionsa oli < 20 %. Kokonaiskuolleisuus (syystä riippumatta) vuositasolla oli karvediloliryhmässä 12,8 %, mikä oli 35 % vähemmän kuin lumelääkeryhmän 19,7 % (p = 0,00013). Karvedilolihoiton henkinjäämisetu oli yhdenmukainen kaikissa tutkituissa alapopulaatioissa, kuten korkean riskin potilasryhmässä (ejektiofraktio < 20%, uuden sairaalahoitojakson tarve yleinen). Äkilliset sydänkuolemat vähenivät 41 %:lla karvediloliryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (5,3 % vs. 8,9 %).

Yhdistetyt sekundaariset päätemuuttujat; eli sydämen vajaatoiminnan aiheuttama kuolleisuus ja sen vaatimat sairaalahoitojaksot (31 %:n väheneminen), kuolleisuus tai kardiovaskulaarisen syyn aiheuttamat sairaalahoitojaksot (27 %:n väheneminen) ja kokonaiskuolleisuus tai sairaalahoitojaksot (24 %:n väheneminen); olivat kaikki merkitsevästi paremmat karvediloliryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (p ≤ 0,00004 kaikissa tapauksissa).

Tutkimuksessa vaikeiden haittavaikutusten esiintyvyys oli alhaisempi karvediloliryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (39 % vs. 45,5 %). Annostitusvaihe mukaan lukien, sydämen vajaatoiminta ei pahentunut karvediloliryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu tutkimusten rajallisen määrän ja pienen otoskoon takia. Saatavilla olevissa tutkimuksissa keskityttiin hoitamaan pediatrien potilaiden sydämen vajaatoimintaa, joka kuitenkin eroaa ominaispiirteidensä ja etiologiansa puolesta aikuisilla esiintyvistä sydämen vajaatoiminnasta. Vaikka karvedilolilla on raportoitu mahdollisesti suotuisia vaikutuksia useissa tätä tilaa koskevissa alustavissa ja havainnoivissa selvityksissä (mukaan lukien lihasdystrofian aiheuttamaa sydämen vajaatoimintaa koskevat tutkimukset), satunnaistetuista ja kontrolloiduista tutkimuksista saatu näyttö lääkkeen tehosta on ollut ristiriitaista ja puutteellista.

Näistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen samankaltaisia karvediloliryhmissä ja verrokkiryhmissä. Aikuisilla tehtiin tutkimuksiin verrattuna osallistujien määrä oli kuitenkin pieni, eikä lapsille ja nuorille ole vahvistettu optimaalista annostusta, joten saatavilla olevat tiedot eivät riitä karvedilolin turvallisuusprofiilin laatimiseen pediatrialle potilaille. Karvedilolin käyttöä lasten ja nuorten hoidossa ei siten suositella puutteellisten hyöty- ja haittatietojen vuoksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä karvediloli imeytyi nopeasti, noin 1,5 tunnissa (t_{max}) 25 mg:n kapselin oton jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 21 mikrog/l. Suun kautta annettu karvediloli käy läpi laajan ensikierron metabolian, jonka tuloksena sen absoluuttinen hyötyosuus on miehillä noin 25 %. Karvediloli on rasemaatti, ja S-enantiomeeri ilmeisesti metaboloituu R-enantiomeeriä nopeammin. S-enantiomeerin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 15 % ja R-enantiomeerin 31 %. R-karvedilolin huippupitoisuus plasmassa on noin kaksinkertainen verrattuna S-karvedilolin huippupitoisuuteen.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli on suoliston kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti. P-glykoproteiinin rooli karvedilolin jakautumisessa on vahvistettu myös *in vivo* terveillä koehenkilöillä.

Jakautuminen

Karvediloli on hyvin lipofiilinen yhdiste ja noin 95 % sitoutuu plasman proteiineihin. Sen jakautumistilavuus on 1,5–2 l/kg. Maksakirroosin yhteydessä jakautumistilavuus on suurempi.

Biotransformaatio

Ihmisillä karvediloli metaboloituu lähes täysin maksassa hapettumisen ja konjugaation kautta useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sappeen. Eläimillä on havaittu enterohepaattista kiertoa.

Fenolirenkaan demetylaatio ja hydroksylaatio 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 vain heikko vasodilatoiva vaikutus. Näiden metaboliittien pitoisuudet ihmisessä ovat noin kymmenyksen karvedilolin pitoisuudesta. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimetaboliiteista ovat erittäin voimakkaita antioksidantteja; voimakkuudeltaan 30–80-kertaisia karvediloliin nähden.

Vasodilatoiva vaikutus voi olla tavallista voimakkaampi hitailla metaboloijilla.

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

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

Geneettinen polymorfismi

Ihmisillä tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että CYP2D6 on merkittävä tekijä R- ja S-karvedilolin metaboliassa. R- ja S-karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat näin ollen suuremmat hitailla metaboloijilla. Löydösten kliinistä merkitystä ei voida päätellä tutkimustulosten perusteella.

Eliminaatio

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

Samoilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin, että 50 mg:n kapselin 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 huippupitoisuuden (C_{max} plasmassa) välillä on lineaarinen korrelaatio.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus (AUC) karvedilolille suureni 6,8-kertaiseksi terveisiin tutkittaviin verrattuna. Karvediloli on siten vasta-aiheinen potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on verenpainetauti ja munuaisten vajaatoiminta, ei ilmene merkittäviä muutoksia karvedilolin AUC:ssa, eliminaation puoliintumisajassa eikä plasman huippupitoisuudessa. Munuaisten kautta tapahtuva, muuttumattoman karvedilolini eliminaatio hidastuu munuaisten vajaatoimintapotilailla, mutta muutokset farmakokineettisissä parametreissa ovat kuitenkin pieniä. Munuaisten verenvirtauksen autosäätely ja glomerulaarinen suodattuminen säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Karvediloli ei poistu dialyysissä, sillä se ei kykene läpäisemään dialyysikalvoja. Tämä johtuu todennäköisesti lääkkeen voimakkaasta sitoutumisesta plasman proteiineihin.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

24 japanilaisella sydämen vajaatoimintapotilaalla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että R- ja S-karvedilolin puhdistuma oli huomattavasti pienempi kuin mitä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä saadut tulokset antoivat olettaa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sydämen vajaatoiminta muuttaa huomattavasti R- ja S-karvedilolin farmakokinetiikkaa.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla suoritetuissa tutkimuksissa todettiin merkitsevästi nopeammat (painon osalta korjatut) puhdistumat verrattuna aikuisiin.

Iäkkäät potilaat

Hypertensiotilaiden ikä ei merkittävästi vaikuttanut karvedilolin farmakokinetiikkaan. Iäkkäillä hypertensiotilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haittavaikutusprofiilin olevan samankaltainen kuin nuoremmilla potilailla. Toisessa tutkimuksessa, johon otettiin myös iäkkäitä sepelvaltimotautipotilaita, ei raportoidu haittavaikutuksissa todettu eroja nuorempien ja iäkkäiden potilaiden välillä. Näin ollen aloitusannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karvediloli ei vakiotesteissä ole osoittautunut mutageeniseksi eikä karsinogeeniseksi.

Toksisten karvediloliannosten (≥ 200 mg/kg; ≥ 100 x suositeltu enimmäisannos ihmisille) anto aikuisille naarasrotille johti hedelmällisyyden heikkenemiseen (parittelukertojen harveneminen, vähemmän keltarauhasia, vähemmän sikiöiden kiinnittymisiä). Karvedilolilla ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaneilla suoritetuissa alkiotoksisuustutkimuksissa. Alkio-/sikiötoksisia vaikutuksia ja hedelmällisyshäiriöitä kuitenkin ilmeni kaneilla annoksilla, jotka eivät olleet emoilte toksisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni

Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini)

6,25 mg: 18 kuukautta

12,5 mg ja 25 mg: 2 vuotta

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC-alumiini)

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini)

6,25 mg:

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

12,5 mg ja 25 mg:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC-alumiini)

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Läpipainopakkaus (PVC/PVdC-alumiini tai OPA/alumiini/PVC-alumiini)

Pakkauskoost: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ja 105 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco-Strasse 3
79079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

6,25 mg: 25240

12,5 mg: 25241

25 mg: 25242

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.4.2009

Viimeisen uudistamisen päivämäärä: 22.2.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carveratio 6,25 mg tablett
Carveratio 12,5 mg tablett
Carveratio 25 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt: 89 mg/86 mg/171 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

6,25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "2" på ena sidan och slät på andra sidan.

12,5 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "3" på ena sidan och slät på andra sidan.

25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "4" på ena sidan och slät på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni.

Kronisk stabil angina pectoris.

Tilläggsbehandling vid måttlig till svår stabil hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Carveratio finns tillgänglig i tre styrkor: 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Dosering

Essentiell hypertoni

Karvedilol kan användas som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, speciellt tiazid-diuretika. Dosering en gång dagligen rekommenderas. Den rekommenderade maximala dosen per doseringstillfälle är emellertid 25 mg och rekommenderad maximal dygnsdos 50 mg.

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg en gång dagligen under de två första dagarna. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Äldre

Rekommenderad initialdos vid hypertoni är 12,5 mg en gång per dag, vilket även kan vara tillräcklig dos för fortsatt behandling. Om svaret är otillräckligt kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Kronisk stabil angina pectoris

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg två gånger dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt, med minst två veckors intervall. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 100 mg fördelad på två doseringstillfällen.

Äldre

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

Hjärtsvikt

Behandling av måttlig till svår hjärtsvikt som tillägg till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten ska vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapin måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen med karvedilol påbörjas. Dessutom bör patienten ha en minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/minut och systoliskt blodtryck > 85 mm Hg (se avsnitt 4.3).

Den initiala dosen är 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor. Om denna dos tolereras väl kan dosen karvedilol ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, därefter till 12,5 mg två gånger dagligen och slutligen upp 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, administrerat 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, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En ökning av dosen till 50 mg två gånger dagligen skall göras försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Övergående försämring av hjärtsviktssymptomen kan förekomma i början av behandlingen, eller vid dosökning, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller samtidig behandling med hög dos diuretika. Behandlingen behöver normalt inte avbrytas, men dosen bör inte ökas. Patienten bör följas av läkare/kardiolog när behandling med karvedilol startas eller vid ökning av dosen. Före varje dosökning bör patienten undersökas med avseende på möjliga symptom på försämrad hjärtsvikt eller symptom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens eller hjärtrytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas med ökad diuretikados och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör digoxinnivån först kontrolleras. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt. Även i dessa fall kan ofta dositering av karvedilol framgångsrikt fortsätta.

Om karvedilolbehandlingen avbryts under mer än två veckor, bör den återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan.

Nedsatt njurfunktion

Dosen måste anpassas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar tyder inget på att dosjustering av karvedilol är nödvändig hos patienter med njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Karvedilol är kontraindicerat till patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosjustering kan krävas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

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 karvedilols effekter och ska kontrolleras mer noggrant.

Liksom för andra β -blockerare, och speciellt för patienter med kranskärslssjukdom ska karvedilol utsättas gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta karvedilol tillsammans med föda för att förlänga absorptions tiden och minska risken för ortostatisk hypotension.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Instabil/ dekompenserad hjärtsvikt
- Kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion
- Metabolisk acidos
- AV-blockad grad II och III (om inte en pacemaker finns)
- Svår bradykardi (< 50 slag per minut)
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block)
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck <85 mmHg)
- Kardiogen chock
- Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom)
- Akut lungemboli
- Prinzmetals angina
- Cor pulmonale
- Obehandlat feokromocytom
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare)
- Samtidig intravenös behandling med verapamil, diltiazem eller annan antiarytmika
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Kronisk kongestiv hjärtsvikt

I allmänhet ska karvedilol alltid användas som tillägg till standardbehandling mot hjärtsvikt bestående av diuretika, digitalis, ACE-hämmare och/eller andra kärilvidgande läkemedel. Behandling med karvedilol får inledas av en specialistläkare i kardiologi och 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.

Hos hjärtsviktpatienter kan försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention förekomma under upptitrering av karvedilol. Om sådana symptom uppträder bör diuretikadosen ökas. Karvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Sådana episoder utgör inte hinder för en senare lyckad titrering av karvedilol. Karvedilol bör användas med försiktighet i kombination med digitalisglykosider, eftersom båda läkemedlen saktar ner AV-överledningen.

Njurfunktion vid hjärtsvikt

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck (systoliskt blodtryck <100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens. Hos patienter med dessa riskfaktorer måste därför njurfunktionen kontrolleras noga under dositrering av karvedilol. Om njurfunktionen försämras ska karvediloldosen minskas eller, om så är nödvändigt, behandlingen sättas ut.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

Innan behandling med karvedilol inleds måste patienten vara kliniskt stabil och bör ha fått en ACE-hämmare under åtminstone de föregående 48 timmarna, och dosen av ACE-hämmaren ska ha varit stabil under åtminstone de föregående 24 timmarna.

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med instabil angina, då endast begränsad klinisk erfarenhet finns för användning vid detta tillstånd.

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 den kliniska erfarenheten är begränsad bör karvedilol inte administreras till patienter med 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.

AV- blockad grad I

På grund av den negativa dromotropa effekten bör karvedilol administreras med försiktighet till patienter med AV-blockad grad I.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Hos patienter med tendens till bronkospasm kan andningssvårigheter uppstå som följd av en eventuell ökning av motståndet i luftvägarna. Patienter med respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm ska därför inte behandlas med karvedilol (se avsnitt 4.3).

Diabetes

Försiktighet bör iaktas vid administrering av karvedilol till patienter med diabetes mellitus, eftersom tidiga symtom och tecken på akut hypoglykemi kan bli maskerade eller försvagade. Blodsockret måste därför rutinmässigt kontrolleras hos dessa patienter när behandlingen inleds och efter varje ändring av karvediloldosen. Hypoglykemisk behandling kan behöva anpassas därefter (se avsnitt 4.5).

Särskilt vid en strikt fasta krävs noggranna kontroller av blodsockervärdena.

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 vaskulär sjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom β -blockare kan utlösa eller förvärra symtomen vid arteriell insufficiens.

Raynauds syndrom

Karvedilol bör användas med försiktighet till patienter som lider av perifera cirkulationsrubbingar (t.ex. Raynauds syndrom) eftersom det kan förvärra symtomen.

Hypertyreos

Karvedilol kan dölja symptom och tecken på hypertyreos.

Anestesi och större operation

Försiktighet bör iaktas hos patienter som genomgår kirurgi på grund av synergistiska negativa inotropa effekter av karvedilol och anestetika.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om patientens puls minskar till under 55 slag per minut, bör karvediloldosen minskas.

Överkänslighet

Försiktighet bör iaktas när karvedilol administreras till patienter med en bakgrund av allvarliga överkänslighetsreaktioner, och till dem som genomgår desensibiliseringsbehandling, eftersom β -blockerare både kan öka känsligheten mot allergener och svårighetsgraden av 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 anamnes på psoriasis i samband med behandling med β -blockerare bör ges karvedilol först efter övervägande av risk och nytta.

Samtidig användning av kalciumantagonister

Noggrann monitorering av blodtryck och EKG krävs hos patienter som får samtidig behandling med kalciumblockerare såsom verapamil och diltiazem eller med andra antiarytmika (speciellt amiodaron).

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom, ska behandling med α -blockerare inledas innan β -blockerande medel ges. Trots att karvedilol har både α - och β -blockerande farmakologiska effekter, finns det ingen erfarenhet av dess användning i detta tillstånd. Försiktighet bör därför iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha feokromocytom.

Prinzmetals angina

Substanser med icke-selektiv β -blockerande effekt kan utlösa bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Det finns ingen klinisk erfarenhet av karvedilol hos dessa patienter även om α -blockerande aktivitet av karvedilol kan förhindra sådana symtom. Karvedilol är kontraindicerat till patienter med Prinzmetals angina (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Patienter som använder kontaktlinser bör informeras om att karvedilol kan minska tårproduktionen.

Abstinenssyndrom

Karvedilolbehandlingen bör inte avbrytas abrupt, speciellt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Utsättning av karvedilol ska ske gradvis (under en två veckors-period).

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilols effekter och ska kontrolleras mer noggrant. Liksom för andra β -blockerare ska karvedilol utsättas gradvis, speciellt hos hjärtpatienter.

Hjälpämnen

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilol är ett substrat såväl som en hämmare av P-glykoprotein. Därför kan biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein öka vid samtidig administrering av karvedilol. Dessutom kan biotillgängligheten för karvedilol ändras av inducerare och hämmare av P-glykoprotein.

Hämmare såväl som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan ändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol stereoselektivt, vilket leder till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol. Patienter som får läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin, karbamazepin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron och flukonazol) dessa CYP enzymer ska därför övervakas noga vid samtidig behandling med karvedilol eftersom serumnivåerna av karvedilol kan reduceras av enzyminducerare och ökas av enzymhämmare. Några exempel som observerats hos patienter eller hos friska försökspersoner är listade nedan, men listan är inte fullständig.

Hjärtglykosider: Plasmakoncentrationerna av digoxin ökar med upp till 20 % och digitoxin med ca 13% hos hypersensitiva patienter när digoxin respektive digitoxin och karvedilol administreras samtidigt. Både digoxin och karvedilol har hämmande effekter på AV-överledning. Ökad kontroll av digoxinnivåerna i plasma rekommenderas vid insättande, justering eller avbrytande av karvedilolbehandling (se avsnitt 4.4).

Rifampicin: I en studie på 12 friska försökspersoner sänktes plasmanivåerna av karvedilol med cirka 60% vid administrering av rifampicin, troligen på grund av induktion av P-glykoprotein, vilket leder till minskad absorption av karvedilol i tarmen.

Ciklosporin och takrolimus: Två studier hos njur- och hjärttransplanterade patienter som behandlats med oralt ciklosporin visade ökad plasmakoncentration av ciklosporin efter påbörjad karvedilolbehandling. Hos ca 30% av patienterna, var det nödvändigt att sänka ciklosporindosen för att bibehålla terapeutiska ciklosporinnivåer, medan ingen dosjustering behövdes till övriga patienter. I genomsnitt sänktes dosen av ciklosporin med 20% hos dessa patienter. På grund av stora individuella skillnader av ciklosporinnivåerna, rekommenderas noggrann kontroll av ciklosporinnivåerna efter påbörjad karvedilolbehandling, och att ciklosporindosen anpassas när så är lämpligt. Intravenöst administrerat ciklosporin förväntas inte interagera med karvedilol. Dessutom finns det bevis för att CYP3A4 är inblandat i metabolismen av karvedilol. Takrolimus är ett substrat för P-glykoprotein och CYP3A4, och därmed kan dess farmakokinetik också påverkas av karvedilol genom dessa interaktionsmekanismer.

Amiodaron: Hos patienter med hjärtsvikt, minskar amiodaron metabolismen för S-karvedilol troligen på grund av hämning av CYP2C9. Medel plasmakoncentrationen av R-karvedilol ändrades inte. Därmed finns det en potentiell risk för ökad β -blockad orsakad av en förhöjd plasmakoncentration av S-karvedilol.

Fluoxetin: En randomiserad, cross-over studie på 10 patienter med hjärtsvikt som gavs samtidig administrering av fluoxetin, en stark hämmare av CYP2D6, resulterade i en stereoselektiv hämning av metabolismen för karvedilol med en 77 % ökning av R-(+)-enantiomerens medelvärde för AUC. Dock noterades ingen skillnad i biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan grupperna.

Alkohol: Samtidigt intag av alkohol kan påverka karvedilols antihypertensiva effekt och orsaka biverkningar. Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter, vilket kan förstärka blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är svårslösligt i vatten men lättlösligt i etanol, kan alkohol påverka hastigheten och/eller omfattningen av den intestinala absorptionen av karvedilol genom att öka dess löslighet. Karvedilol har dessutom visat sig delvis metaboliseras av CYP2E1, ett enzym som både induceras och hämmas av alkohol.

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

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller orala diabetesläkemedel: Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas av läkemedel med effekter på β -blockad. Symptom på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (framförallt takykardi). Regelbunden mätning av blodsockernivåer hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller orala diabetesläkemedel rekommenderas därför.

Läkemedel som sänker katekolaminer: Patienter som tar både läkemedel med β -blockerande effekter och ett läkemedel som sänker katekolaminer (t.ex. reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och monoaminoxidas-hämmare) ska observeras noggrant för tecken på hypotension och/eller allvarlig bradykardi.

Digoxin: Samtidig användning av betablockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av atrioventrikulär (AV) överledningstid.

Kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron eller andra antiarytmika: I kombination med karvedilol kan risken för AV överledningsstörningar öka (se avsnitt 4.4). Noggrann övervakning bör ske vid samtidig administrering av karvedilol och klass I-antiarytmika eller amiodaron (oralt). Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter initiering av behandling med β -blockerare hos patienter som får amiodaron. Det finns risk för hjärtsvikt om klass Ia eller Ic antiarytmika samtidigt ges intravenöst. Om karvedilol måste administreras samtidigt med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron eller andra antiarytmika, rekommenderas övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens och hjärttrytm (EKG), liksom för andra substanser med β -blockerande egenskaper (se även avsnitt 4.4).

Klonidin: Samtidig administrering med klonidin och medel med β -blockerande egenskaper kan potentiella de blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekterna. När samtidig behandling med läkemedel med β -blockerande egenskaper och klonidin skall avslutas skall det β -blockerande läkemedlet sättas ut först. Klonidindosen kan flera dagar senare gradvis minskas.

Nitrater: Ökade hypotensiva effekter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Liksom med andra läkemedel med β -blockerande egenskaper, kan karvedilol förstärka effekten av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande effekt (t.ex. α_1 -receptorantagonister) eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande medel och alkohol.

Anestetika: Noggrann kontroll av livsuppehållande funktioner rekommenderas under narkos på grund av de synergistiska negativa inotropa och hypotensiva effekterna av karvedilol och anestetika (se avsnitt 4.4).

NSAIDs, östrogener och kortikosteroider: Den antihypertensiva effekten av karvedilol minskar p.g.a. vatten- och natriumretention.

Sympatomimetika med α -mimetiska och β -mimetiska effekter: Risk för hypertension och kraftig bradykardi.

Beta-agonist bronkdilaterare: Icke-kardioselektiva β -blockerare försämrar de bronkdilaterande effekterna av β -agonist bronkdilaterare. Noggrann kontroll av patienter rekommenderas.

Ergotamin: Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande medel: Ökad neuromuskulär blockad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet av karvedilol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Betablockerare minskar placentaperfusionen vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd samt immatur och prematur förlossning. Dessutom kan skadliga reaktioner (speciellt hypoglykemi och bradykardi) förekomma hos fostret eller det nyfödda barnet. Det kan finnas en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet under den postnatale perioden. Karvedilol ska därför inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Behandling med β -receptorblockerare ska avbrytas 72–48 timmar före förväntat förlossningsdatum. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 48–72 timmarna efter förlossningen.

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råtta. Utsöndring av karvedilol i bröstmjölk har inte studerats. Karvedilol är kontraindicerat under amning. Vid karvedilolbehandling måste därför amning avbrytas.

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 vad gäller effekter på patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

På grund av biverkningar som varierar från individ till individ (t.ex. yrsel, trötthet) kan körförmågan, förmågan att använda maskiner och förmågan att utföra arbete på ostadigt underlag vara nedsatt. Detta gäller speciellt under den första behandlingstiden, efter doshöjning, vid läkemedelsbyte och i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Förekomsten av biverkningar är inte dosberoende med undantag av yrsel, synnedsättning, bradykardi och försämring av hjärtsvikt.

(b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Risken för de flesta biverkningar i samband med karvedilol är densamma för alla indikationer. Undantag finns beskrivna under stycke (c).

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni	Leukopeni	
Immunsystemet					Överkänslighet (allergisk reaktion)	
Metabolism och nutrition		Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad kontroll av blodglukos (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes mellitus				
Psykiska störningar		Depression, nedstämdhet	Sömnstörningar, förvirring, mardrömmar, hallucinationer		Psykosor	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Presynkope, synkope	Parestesi			
Ögon		Synrubbingar, minskat tårflöde (torra ögon), ögonirritation				
Hjärtat	Hjärtsvikt	Bradykardi, hypervolemi, vätskeöverbelastning	AV-block, angina pectoris			
Blodkärl	Hypotension	Ortostatisk hypotension, störningar i den perifera cirkulationen (kalla				

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
		extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen)				
Andningsvägar, bröst-korg och mediastinum		Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter		Nästäppa		
Magtarmkanalen		Illamående, diarré, kräkning, dyspepsi, buksmärta	Förstoppning	Muntorrhet		
Lever och gallvägar					Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) och gammaglutamyltransferas (GGT)	
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner (t.ex. allergiskt exantem, dermatit, urtikaria, klåda, hudförändringar som liknar psoriasis eller lichen planus och hyperhidros)		Svåra hudreaktioner (t.ex. Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	Alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremiteter				
Njurar och urinvägar		Njursvikt och njurfunktions-			Urininkontinens	

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
		störningar hos patienter med diffus kärlsjukdom och/eller underliggande nedsatt njurfunktion, miktionsstörningar			hos kvinnor	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (trötthet)	Smärta, ödem				

(c) Beskrivning av vissa biverkningar

Yrsel, synkope, huvudvärk och asteni är oftast lindriga och sker mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt, kan försämrad hjärtsvikt och vätskeretention förekomma under upptitrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkan hos både placebo- och karvedilolbehandlade patienter (14,5 % och 15,4 % respektive hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion efter akut hjärtinfarkt).

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

Som klass kan β -adrenerga receptorblockerare även orsaka att latent diabetes mellitus blir manifest, att manifest diabetes blir förvärrad och att kontraregleringen av blodglukos hämmas.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor som försvinner vid utsättande av läkemedlet.

Sinusalarräst hos predisponerade patienter (t.ex. äldre patienter eller patienter med preexisterande bradykardi, sinusknutedysfunktion eller AV-block).

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symptom

Överdoser kan orsaka allvarlig hypotension, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusarrest och hjärtstillestånd. Andningssvårigheter, bronkospasm, kräkningar, störd medvetandegrad och kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmän understödjande behandling måste vitala funktioner övervakas och, om nödvändigt, korrigeras på en 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. Motåtgärder inkluderar:

- För bradykardi:
Atropin, vid behandlingsrefraktär bradykardi ska pacemaker användas.
- För hypotension eller chock:
plasmaersättning med sympatomimetika vid behov.

Den β -blockerande effekten av karvedilol kan minskas eller till och med hindras på ett dosberoende sätt genom långsam intravenös administrering av sympatomimetiska läkemedel (t.ex. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin eller adrenalin) doserade efter kroppsvikt. Om en positiv inotrop effekt krävs kan fosfodiesterashämmare övervägas, t.ex. milrinon. I lämpliga fall kan glukagon ges, eventuellt följt av kontinuerlig infusion.

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

Vid bronkospasm ges β -sympatomimetika (som aerosol eller intravenöst om otillräcklig effekt), alternativt kan aminofyllin ges intravenöst genom långsam injektion eller infusion.

Vid krampanfall rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam.

Viktig anmärkning:

Vid allvarlig överdoser med symptom på chock ska stödjande behandling fortsätta under tillräckligt lång tid, eftersom förlängd elimineringstid och redistribution av karvedilol från djupare kompartments 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: Alfa och betareceptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG02

Verkningsmekanism

Karvedilol är ett racemat bestående av två stereoisomerer, *R*- och *S*-karvedilol, med samtidiga α - och β -blockerande egenskaper i det terapeutiska doseringsintervallet. *S*-enantiomeren hämmar kompetitivt och icke-selektivt β -adrenerga receptorer, medan båda enantiomererna har samma specifika α_1 -adrenerga receptorblockerande egenskaper. Det har därför negativa krono-, dromo-, bathmo- och inotropa effekter på hjärtat. Vid höga koncentrationer har karvedilol svag till måttlig kalciumkanalblockerande verkan. Det har ingen inneboende sympatomimetisk aktivitet och har (liksom propranolol) membranstabiliserande egenskaper.

Farmakodynamiska effekter

Utöver de kardiovaskulära effekterna orsakade av β -adrenerga receptorblockader som beskrivs mer i detalj nedan, minskar karvedilol också perifert vasculärt motstånd genom selektiv blockad av de α_1 -adrenerga receptorerna. Dessutom kan dess kalciumkanalblockerande verkan öka blodflödet till specifika kärlbäddar, såsom kutan cirkulation. Genom sin β -blockerande effekt undertrycker karvedilol renin-angiotensin-aldosteronsystemet, vilket minskar frisättningen av renin och gör därigenom vätskeretention mer sällsynt. Det lindrar den hypertensiva effekten av fenylefrin (en α_1 -adrenerg receptoragonist), men inte effekten av angiotensin II. Karvedilol har visat sig ha organskyddande effekter som troligen åtminstone delvis kan tillskrivas ytterligare egenskaper relaterade till dess adrenerga receptorblockadeffekt. Det har potenta antioxidativa egenskaper associerade med båda enantiomererna, och det är en renhållare av reaktiva syreradikaler. En minskning av oxidativ stress under kronisk behandling av patienter med karvedilol hittades i kliniska studier som mätte olika markörer. Dessutom har det antiproliferativa effekter på mänskliga vaskulära glatta muskelceller. Ett normalt HDL-LDL-kolesterolförhållande upprätthålls under karvedilolbehandling. Hos patienter med hypertoni och dyslipidemi visades en positiv påverkan på lipidprofilen.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier fann följande resultat för karvedilol:

Hypertoni

Karvedilol sänker blodtrycket hos hypertoni-patienter genom en kombination av β -blockad och α_1 -medierad vasodilatation. Den antihypertensiva effekten åtföljs inte av en ökning av totalt perifert motstånd, och det perifera blodflödet upprätthålls. Pulsen är måttligt sänkt. Njurperfusion och njurfunktion förblir normalt oförändrade. Karvedilol bibehåller slagvolymen och minskar det totala perifera motståndet.

Karvedilol ökar plasmakoncentrationen av norepinefrin hos hypertensiva patienter.

Kranskärslsjukdom

Hos patienter med kranskärslsjukdom har karvedilol en anti-ischemisk och anti-angina effekt, även vid långtidsbehandling. Studier av den akuta hemodynamiska effekten fann en minskning av ventrikulär preload (pulmonärt artärtryck och pulmonärt kapillärtryck) och afterload (perifert motstånd).

Kronisk hjärtsvikt

Hos patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kronisk hjärtsvikt minskade karvedilol signifikant mortalitet och sjukhusvistelse och förbättrade symtomen och vänsterkammarmfunktionen. 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 kärlvidgande 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 placebogrupper (8,9 %).

De sammantagna sekundära effektmått 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 placebogrupper (samtliga $p < 0,00004$).

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för karvedilol hos barn och ungdomar har inte fastställts på grund av att de genomförda studierna är begränsade till antal och storlek. Tillgängliga studier fokuserade på behandling av hjärtsvikt hos pediatrika patienter, som dock skiljer sig från hjärtsvikt hos vuxna vad gäller sjukdomsegenskaper och etiologi. Även om en rad preliminära undersökningar och observationsstudier av denna sjukdom, inklusive studier av hjärtsvikt som en konsekvens av muskeldystrofi, har rapporterat möjliga positiva effekter av karvedilol, är effektresultaten från randomiserade kontrollerade studier motsägelserfulla och ofullständiga.

Säkerhetsdata från dessa studier visar att biverkningarna generellt sett var jämförbara i de karvedilolbehandlade grupperna och kontrollgrupperna. På grund av det lilla antalet deltagare jämfört med vuxenstudier samt den allmänna avsaknaden av en optimal dosregim för barn och ungdomar är tillgängliga data emellertid otillräckliga för att fastställa en pediatrik säkerhetsprofil för karvedilol. Användning av karvedilol hos pediatrika patienter är därför inte rekommenderat på grund av brist på meningsfull information om fördelar och risker.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

Karvedilol är i hög grad lipofilt och är till cirka 95 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är mellan 1,5 och 2 liter/kg. Hos patienter med levercirros ökar distributionsvolymen.

Metabolism

Hos människor metaboliseras karvedilol nästan fullständigt via oxidation och konjugering i levern till en mängd olika metaboliter som huvudsakligen utsöndras via gallan. Enterohepatisk cirkulation påvisades hos djur.

Tre aktiva metaboliter med β -blockerande egenskaper bildas genom demetylering och hydroxylering vid fenolringen. Prekliniska studier fann att denna effekt är cirka 13 gånger mer potent för 4'-hydroxifenolmetaboliten än för karvedilol. Jämfört med karvedilol har de tre aktiva metaboliterna endast en lätt vasodilatorisk effekt. Koncentrationerna av de tre aktiva metaboliterna hos människor är cirka 10 gånger lägre än modersubstansen. Två av karbazol-hydroxy-metaboliterna av karvedilol är extremt potenta antioxidanter, som har visat en 30–80 gånger mer kraftfull effekt än karvedilol.

Komponenten med vasodilaterande effekt kan förstärkas hos långsamma metaboliserare.

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

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

Genetisk polymorfism

Resultat från kliniska, farmakokinetiska studier på människa har visat att CYP2D6 spelar en viktig roll i metabolismen av *R*- och *S*-karvedilol. 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}).

Särskilda populationer

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 njursjukdom (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.

Pediatrik population

Studier på barn och ungdomar har visat att viktjusterad 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 hypertoni-patienter var biverkningsprofilen densamma som hos yngre patienter. I ytterligare en studie, som omfattade äldre patienter med kranskärslsjukdom, 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 råtta och kanin. Embryotoxiska effekter och nedsatt fertilitet förekom emellertid hos kanin i doser under maternotoxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister (PVC/PVdC-Aluminium)

6,25 mg: 18 månader

12,5 mg och 25 mg: 2 år

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (PVC/PVdC-Aluminium)

6,25 mg:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

12,5 mg och 25 mg:

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVdC-Aluminium) eller blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 105 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6,25 mg: 25240

12,5 mg: 25241

25 mg: 25242

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 22.2.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2024