

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletti
Carvedilol STADA 6,25 mg tabletti
Carvedilol STADA 12,5 mg tabletti
Carvedilol STADA 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 3,125 mg karvedilolia.
Carvedilol STADA 6,25 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 6,25 mg karvedilolia.
Carvedilol STADA 12,5 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 12,5 mg karvedilolia.
Carvedilol STADA 25 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 25 mg karvedilolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

3,125 mg tabletti sisältää 75,375 mg laktoosimonohydraattia ja 5,00 mg sakkaroosia.
6,25 mg tabletti sisältää 72,25 mg laktoosimonohydraattia ja 5,00 mg sakkaroosia.
12,5 mg tabletti sisältää 144,50 mg laktoosimonohydraattia ja 10,00 mg sakkaroosia.
25 mg tabletti sisältää 85,00 mg laktoosimonohydraattia ja 60,00 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

3,125 mg tabletit: halkaisija 5,8–6,2 mm, paksuus 2,4–3,1 mm, pyöreä, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, viistoreunainen.

6,25 mg tabletit: pituus 8,8–9,2 mm, leveys 3,8–4,2 mm, paksuus 2,6–3,3 mm, soikea, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä S2. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

12,5 mg tabletit: pituus 10,8–11,2 mm, leveys 4,8–5,2 mm, paksuus 3,8–4,5 mm, soikea, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä S3. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

25 mg tabletit: halkaisija 7,8–8,2 mm, paksuus 3,1–3,8 mm, pyöreä, hieman kaksoiskupera, valkoinen tabletti, viistoreunainen, toisella puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Verenpainetauti
- Krooninen vakaa angina pectoris
- Keskivaikean tai vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan lisähoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Carvedilol STADA -tabletteja on saatavana 4 vahvuutena: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg.

Verenpainetauti

Carvedilol STADA -tabletteja voidaan käyttää verenpainetaudin hoidossa joko yksinään tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin, etenkin tiatsididiureetteihin. Lääkkeen ottamista kerran vuorokaudessa suositellaan. Suurin suositeltava kerta-annos on kuitenkin 25 mg ja suurin suositeltava vuorokausiannos on 50 mg.

Aikuiset

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg/vrk. Tarvittaessa annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Iäkkäät potilaat

Suosittelava alkuannos verenpainetaudissa on 12,5 mg kerran vuorokaudessa, joka voi riittää myös jatkohoidoksi. Jos tällä annoksella ei kuitenkaan saavuteta riittävää hoitovastetta, annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin.

Krooninen vakaa angina pectoris

Lääkkeen ottamista kaksi kertaa vuorokaudessa suositellaan.

Aikuiset

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan vielä suurentaa vähitellen kahden viikon välein tai harvemmin. Suurin suositeltava vuorokausiannos on 100 mg jaettuna kahteen osa-annokseen.

Iäkkäät potilaat

Suosittelava alkuannos on 12,5 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten kahden päivän ajan. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on suurin suositeltava vuorokausiannos.

Sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia annetaan keskivaikean tai vaikean sydämen vajaatoiminnan hoitoon tavanomaisen lääkehoidon (diureetit, ACE:n estäjät / angiotensiini II -reseptorin salpaajat, digitalis ja/tai vasodilataattorit) lisäksi. Potilaan tilan on oltava kliinisesti vakaa (ei NYHA-luokan muutosta, eikä sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan takia), ja hoidon on oltava vakaalla tasolla vähintään 4 viikkoa ennen karvedilolihoitoa aloittamista. Lisäksi potilaan vasemman kammion ejektiofraktion on oltava alentunut ja sykkeen on oltava > 50 sekä systolisen verenpaineen > 85 mmHg (ks. kohta 4.3).

Alkuannos on 3,125 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos tämä annos on hyvin siedetty, sitä voidaan suurentaa hitaasti kahden viikon välein tai harvemmin ensin 6,25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, sitten 12,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja lopulta 25 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annos on suurennettava suurimmaksi potilaan sietämäksi annokseksi.

Alle 85 kg painavilla potilailla suurin suositeltava annos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa ja yli 85 kg painavilla 50 mg kahdesti vuorokaudessa, jos sydämen vajaatoiminta ei ole vaikea-asteista. Annos suurennetaan varovasti 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa potilasta huolellisesti tarkkaillen.

Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa voi esiintyä vajaatoiminnan oireiden ohimenevää pahenemista, etenkin jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja/tai häntä hoidetaan suuriannoksisella diureetilla. Hoitoa ei yleensä tarvitse tämän takia keskeyttää, mutta annosta ei saa suurentaa. Lääkärin tai kardiologin on tarkkailtava potilasta kahden tunnin ajan hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta. Ennen jokaista annoksen suurentamista potilas on tutkittava sydämen vajaatoiminnan mahdollisen pahenemisen tai liiallisesta vasodilataatiosta johtuvien oireiden varalta (tutkittava esim. munuaisten toiminta, potilaan paino, verenpaine, sydämen lyöntinopeus ja rytmi). Vajaatoiminnan paheneminen tai nesteretentio hoidetaan suurentamalla diureettiannosta, eikä karvedilolin annosta pidä lisätä, ennen kuin potilaan tila on vakaa. Jos ilmenee bradykardiaa tai AV-johtumisajan pidentymistä, on ensin tarkistettava digoksiinin pitoisuus. Joissakin tapauksissa on tarpeen pienentää karvediloliannosta tai keskeyttää hoito väliaikaisesti kokonaan. Näissäkin tapauksissa karvedilolin annostitrausta voidaan usein jatkaa hyvin tuloksin.

Annostitrauksen aikana on seurattava säännöllisesti munuaisten toimintaa, trombosyyttejä ja veren glukoosia (aikuis- tai nuoruusiän diabetesta sairastavilla). Annostitrauksen jälkeen potilaan seurantaa voidaan harventaa.

Jos karvedilolihoito on keskeytetty yli kahdeksi viikoksi, hoito on syytä aloittaa uudelleen kahdesti vuorokaudessa annettavalla 3,125 mg:n annoksella, jota suurennetaan vähitellen edellä esitettyjen suositusten mukaan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annos on määritettävä yksilöllisesti, mutta farmakokineettisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että annostuksen muuttaminen olisi tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Keskivaikea maksan vajaatoiminta

Annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Karvedilolin tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä karvedilolin vaikutuksille, ja heitä on siksi tarkkailtava tavallista huolellisemmin.

Kuten muitakin beetasalpaajia käytettäessä ja etenkin sepelvaltimopotilaiden ollessa kyseessä karvedilolihoito on syytä lopettaa vähitellen (ks. kohta 4.4.).

Antotapa

Tabletit on otettava runsaan nestemäärän kanssa. Niitä ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Sydämen vajaatoimintapotilaiden on kuitenkin syytä ottaa tabletit ruuan kera, jolloin imeytyminen on hitaampaa ja ortostaattisen hypotension riski pienempi.

6,25 mg, 12,5 mg ja 25 mg tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Epästabiili/dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, NYHA IV -luokan sydämen vajaatoiminta, joka vaatii laskimoon annettavaa inotrooppista hoitoa
- Aiemmin sairastettu bronkospasmi tai astma

- Keuhkohtaumatauti, johon liittyy keuhkoputkien ahtautumista (ks. kohta 4.4)
- Kliinisesti ilmeinen maksan toimintahäiriö
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ellei potilaalle ole asetettu pysyvää tahdistinta)
- Vaikea bradykardia (< 50 lyöntiä/min)
- Sairas sinus -oireyhtymä (myös sinoatriaalin katkos)
- Kardiogeeninen sokki
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine < 85 mmHg)
- Metabolinen asidoosi
- Samanaikainen hoito laskimoon annettavalla verapamiillilla tai diltiatseemilla (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Karvedilolia annetaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon pääasiassa diureettien, ACE:n estäjien / angiotensiini II -reseptorin salpaajien, digitaalisen ja/tai vasodilataattorien lisäksi. Hoito on aloitettava sairaalalääkärin valvonnassa. Ennen karvedilolihoitoa aloittamista muun hoidon on oltava vakaata vähintään 4 viikkoa. Jos potilaan sydämen vajaatoiminta on vaikea-asteista tai hänellä on ilmennyt suola- tai nestevajausta tai kyseessä on iäkäs potilas tai potilas, jonka verenpaine on yleensä matala, potilasta on tarkkailtava noin kaksi tuntia hoidon aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta hypotension varalta. Liiallisesta vasodilataatiosta johtuvaa hypotensiota hoidetaan aluksi pienentämällä diureettiannosta. Jos oireet jatkuvat, mahdollisesti käytössä olevan ACE:n estäjän / angiotensiini II -reseptorin salpaajien annosta voidaan pienentää. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa sydämen vajaatoiminta voi pahentua tai voi ilmetä nesteretentiota. Tällöin on syytä suurentaa diureettiannosta. Joskus on kuitenkin tarpeen pienentää karvediloliannosta tai lopettaa lääkkeen käyttö. Karvediloliannosta ei pidä suurentaa, ennen kuin vajaatoiminnan pahenemisesta tai vasodilataatiosta johtuvat oireet on saatu hallintaan.

Digitaalisella hoidettaville kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville karvedilolia on annettava varoen, koska sekä digitaaliset että karvediloli pidentävät AV-johtumisaikaa (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

Karvedilolihoitoa aikana on havaittu munuaisten toiminnan palautuvaa heikkenemistä niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on matala verenpaine (systolinen verenpaine < 100 mmHg), iskeeminen sydänsairaus ja yleistynyt ateroskleroosi, diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoimintaa on seurattava karvedilolin annostituksen aikana niillä sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on näitä riskitekijöitä. Jos munuaisten toiminta heikkenee merkittävästi, karvedilolin annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö

Ennen karvedilolihoitoa aloittamista potilaan tilan on oltava kliinisesti vakaa ja hänelle on pitänyt antaa vähintään 48 tunnin ajan ACE:n estäjää, jonka annos on ollut sama karvedilolihoitoa edeltävien 24 tunnin ajan.

Keuhkohtaumatauti

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on keuhkohtaumatauti ja siihen liittyy bronkospasmeja eikä potilas saa hoitoa suun kautta tai inhalaatioina käytettävillä lääkkeillä, ja vain jos hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit.

Jos potilaalla on bronkospasmitaipumus, potilaalla voi ilmetä hengitysvaikeuksia hengitysteiden resistenssin mahdollisen lisääntymisen seurauksena. Potilaita on seurattava tarkoin hoidon aloittamisen ja karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä, ja karvediloliannosta on pienennettävä, jos potilaalla havaitaan hoidon aikana viitteitä bronkospasmeista.

Diabetes

Karvediloli saattaa peittää akuutin hypoglykemian oireita. Diabetesta ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi joskus esiintyä glukoositasapainon heikentymistä karvedilolia käytettäessä. Tämän vuoksi karvedilolia saavia diabetespotilaita on seurattava huolellisesti mittaamalla säännöllisesti potilaan veren glukoosipitoisuus, etenkin annosta muutettaessa, ja säätämällä tarvittaessa diabeteslääkitystä (ks. kohta 4.5). Veren glukoosipitoisuutta on myös seurattava tarkasti pitkän paaston jälkeen.

Perifeerinen verisuonisairaus

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on perifeerinen verisuonisairaus, koska beetasalpaajat saattavat edistää tai pahentaa valtimoiden vajaatoiminnan oireita.

Raynaud'n oireyhtymä

Karvedilolia on käytettävä varoen, jos potilaalla on ääreisverenkierron häiriöitä (esim. Raynaud'n oireyhtymä), koska niiden oireet saattavat pahentua.

Tyreotoksikoosi

Karvediloli saattaa peittää tyreotoksikoosin oireita.

Anestesia ja suuret leikkaukset

Leikkaukseen menossa olevien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska karvedilolilla ja anesteeteilla on synergistinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus.

Beetasalpaajat vähentävät anestesian aikaisten rytmihäiriöiden riskiä, mutta hypotension riski voi lisääntyä. Kun tiettyjä anestesia-aineita käytetään samanaikaisesti, on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että beetasalpaajat estävät perioperatiivisia sydänhäiriöitä ja vähentävät kardiovaskulaaristen komplikaatioiden ilmaantuvuutta.

Bradykardia

Karvediloli voi aiheuttaa bradykardiaa. Jos syke hidastuu alle 55 lyöntiin minuutissa, karvedilolin annosta on syytä pienentää.

Yliherkkyys

Karvedilolia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut vakavia yliherkkyysreaktioita tai jotka ovat siedätushoidossa, koska beetasalpaajat saattavat lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta.

Psoriaasi

Jos potilaalla on aiemmin ollut beetasalpaajahoitoon liittynyt psoriaasi, potilas voi käyttää karvedilolia vain riski-hyötysuhteen arvioimisen jälkeen.

Kalsiuminestäjien samanaikainen käyttö

Käytettäessä karvedilolia samanaikaisesti verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien tai muiden rytmihäiriölääkkeiden kanssa potilaan verenpainetta ja EKG:tä on seurattava.

Feokromosytooma

Feokromosytoomapotilaiden hoito on aloitettava alfasalpaajilla ennen minkään beetasalpaajan käyttöä. Vaikka karvedilolilla on sekä alfa- että beetasalpausominaisuus, sen käytöstä tässä taudissa ei ole kokemusta, joten sitä on annettava varoen näille potilaille.

Prinzmetalin angina

Ei-selektiivisen beetasalpauksen aiheuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa rintakipua Prinzmetalin anginaa sairastaville potilaille. Karvedilolin käytöstä tälle potilasryhmälle ei ole kliinistä kokemusta, mutta karvedilolin alfasalpausvaikutus saattaa estää tällaiset oireet. Karvedilolin antamisessa on oltava kuitenkin varovainen, jos potilaalla epäillään Prinzmetalin anginaa.

Piilolasit

Piilolasien käyttäjiä on muistutettava mahdollisesta kyynelnesteen erittymisen vähentymisestä.

Vieroitusoireyhtymä

Karvedilolin, kuten muidenkaan beetasalpaajien, käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti. Tämä koskee erityisesti iskeemistä sydänsairautta sairastavia potilaita. Karvedilolihoito on lopetettava vähitellen kahden viikon kuluessa, esim. pienentämällä vuorokausiannosta puoleen joka kolmas päivä. Tarvittaessa on syytä aloittaa samanaikaisesti hoito korvaavalla lääkkeellä angina pectoriksen pahenemisen ehkäisemiseksi.

Muut varoitukset

Debrisokiinia hitaasti metaboloivia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon alussa (ks. kohta 5.2).

Riittävän kliinisen kokemuksen puuttuessa karvedilolia ei saa antaa potilaille, joilla on epävakaa tai sekundaarinen hypertensio, ortostaattinen hypotensio, akuutti tulehduksellinen sydänsairaus, hemodynaamisesti merkittävä sydämen läppien tai ulosvirtausalueen ahtauma tai loppuvaiheen perifeerinen valtimosairaus tai joita hoidetaan samanaikaisesti alfa₁-reseptoriantagonistilla tai alfa₂-reseptoriagonistilla.

Koska karvedilolilla on negatiivinen dromotrooppinen vaikutus, sitä on annettava varoen potilaille, joilla on I asteen eteiskammiokatkos.

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Karvediloli on sekä P-glykoproteiinin substraatti että estäjä. Karvedilolin samanaikainen käyttö voi siksi lisätä P-glykoproteiinin kuljettamien lääkeaineiden hyötyosuutta. Lisäksi P-glykoproteiinin indusorit tai estäjät voivat muuttaa karvedilolin hyötyosuutta.

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

Digoksiini/digitoksiini

Kun karvedilolia ja digoksiinia ja digitoksiinia on käytetty samanaikaisesti, vakaan tilan digoksiinipitoisuuksien on todettu suurenevan noin 15 %:lla ja digitoksiinipitoisuuksien noin 13 %:lla. Sekä digoksiini että karvediloli hidastavat eteiskammiojohtumista. Plasman digoksiinipitoisuuksien tehostettu seuranta on suositeltavaa karvedilolihoitoa aloitettaessa, lopetettaessa tai säädettäessä (ks. kohta 4.4).

Maksametabolian indusorit ja estäjät

Tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä tutkittavaa, rifampisiinin anto pienensi karvedilolin pitoisuuksia plasmassa noin 70 % ilmeisesti P-glykoproteiinin induktion avulla, mikä johti karvedilolin vähentyneeseen imeytymiseen suolessa. Simetidiini suurensi AUC-arvoa noin 30 %, mutta ei vaikuttanut huippupitoisuuteen (C_{max}). Simetidiinillä on kuitenkin suhteellisen vähäinen vaikutus karvedilolipitoisuuteen, joten kliinisesti merkityksellisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on hyvin pieni.

Jos potilas saa lääkettä, joka indusoi (esim. rifampisiin ja barbituraatit) tai estää (esim. simetidiini, ketokonatsoli, fluoksetiini, haloperidoli, verapamiili, erytromysiini) sytokromi P450:n entsyymejä, häntä on seurattava huolellisesti, kun samanaikaisesti annetaan karvedilolia, koska seerumin karvedilolipitoisuudet voivat pienentyä entsyymi-induktorien vaikutuksesta ja suurentua entsyymejä estävien lääkkeiden vaikutuksesta.

Siklosporiini

Kahdessa tutkimuksessa, joissa munuais- ja sydänsiirtopotilaat saivat suun kautta siklosporiinia, havaittiin siklosporiinipitoisuuksien suurenemista plasmassa karvedilolihoitoon aloittamisen jälkeen. Siklosporiiniansiannosta oli pienennettävä noin 30 %:lla potilaista siklosporiinin terapeutisen pitoisuuden säilyttämiseksi, kun taas muiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen. Näiden potilaiden siklosporiiniansiannosta pienennettiin keskimäärin noin 20 %. Tarvittavan annosmuutoksen suuren yksilöllisen vaihtelun vuoksi on suositeltavaa seurata tarkoin siklosporiinipitoisuuksia karvedilolihoitoon aloittamisen jälkeen ja tarvittaessa muuttaa siklosporiiniansiannosta.

Rytmihäiriölääkkeet

Potilasta on seurattava tarkkaan, kun karvedilolin kanssa käytetään samanaikaisesti (suun kautta annettavaa) amiodaronia tai luokan I rytmihäiriölääkkeitä. Pian beetasalpaajahoidon aloittamisen jälkeen amiodaronia saavilla potilailla on todettu bradykardiaa, sydänpysähdystä ja kammiovärinä. Luokan Ia tai Ic rytmihäiriölääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä liittyy lääkkeen laskimonsisäiseen antamiseen sydämen vajaatoiminnan riski.

Amiodaroni

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amiodaroni vähensi S-karvedilolin puhdistumaa ilmeisesti estämällä CYP2C9-entsyymiä. R-karvedilolin keskimääräinen pitoisuus plasmassa ei muuttunut. Siten plasman S-karvedilolipitoisuuden suureneminen lisää tehostuneen beetasalpauksen mahdollista riskiä.

Fluoksetiini

Satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui kymmenen sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, fluoksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen antaminen esti stereoselektiivisesti karvedilolimetaboliaa ja R(+)-enantiomeerin keskimääräinen AUC-arvo suureni 77 %. Hoitoryhmien välillä ei kuitenkaan todettu eroa haittatapahtumien, verenpaineen tai sydämen lööntitiheyden suhteen.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Insuliini tai suun kautta otettavat diabeteslääkkeet

Insuliinin ja suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden verensokeria vähentävä vaikutus voi voimistua. Hypoglykemian oireet voivat peittyä tai heikentyä (erityisesti takykardia). Diabetespotilailla, jotka käyttävät insuliinia tai suun kautta otettavia veren sokeripitoisuutta alentavia lääkkeitä, verengluukoosiarvojen säännöllinen seuranta on välttämätöntä.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet tai MAO:n estäjät

Samanaikainen hoito, jossa käytetään reserpiinia, guanetidiinia, metyyliidopaa, guanfasiinia tai monoamiinioksidaasin estäjiä (kuten moklobemidia tai feneltsiinia, lukuun ottamatta MAO-B:n estäjiä), voi

johtaa hypotension lisääntymiseen ja/tai vakavaan bradykardiaan. Keskeisten elintoimintojen tarkkailu on suositeltavaa.

Digoksiini

Beetasalpaajien ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi entisestään pidentää eteis-kammio- (AV-) johtumisaikaa.

Verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni tai muut rytmihäiriölääkkeet

Karvedilolin kanssa yhdistelmänä käytettäessä eteis-kammiojohtumishäiriöiden riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Klonidiini

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

Kalsiuminestäjät

Kun karvedilolia on annettu samanaikaisesti diltiatseemin kanssa, on todettu yksittäisiä johtumishäiriötapauksia (joissa hemodynaamikka on harvoin vaarantunut). Kuten muitakin beetasalpauksen aiheuttavia lääkeaineita käytettäessä, potilaan EKG:tä ja verenpainetta on seurattava, kun karvedilolia annetaan suun kautta verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien kanssa (ks. kohta 4.4).

Dihydropyridiinit

Dihydropyridiiniä (kuten amlodipiinia, felodipiinia tai nifedipiinia) ja karvedilolia on käytettävä tarkassa valvonnassa, koska niiden on ilmoitettu aiheuttavan sydämen vajaatoimintaa ja vakavaa hypotensiota.

Muut verenpainelääkkeet

Karvediloli voi tehostaa muiden samanaikaisesti annettavien verenpainelääkkeiden (esim. alfa₁-reseptorin antagonistien) vaikutuksia ja sellaisten lääkkeiden vaikutuksia, joilla on verenpainetta pienentäviä sivuvaikutuksia, kuten barbituraattien, fenotiatsiinien, trisyklisten masennuslääkkeiden, vasodilatoivien lääkkeiden ja alkoholin vaikutuksia, tai sellaisten lääkkeiden vaikutuksia, joiden haittavaikutusprofiiliin sisältyy hypotensio.

Anestesia-aineet

Koska karvedilolilla ja tietyillä anestesia-aineilla on samanaikaisesti annettuna synergistinen, negatiivinen inotrooppinen ja hypotensiivinen vaikutus, anestesian yhteydessä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet, estrogeenit ja kortikosteroidit

Karvedilolin verenpainetta alentava vaikutus heikkenee vesi- ja natriumretention takia.

Sympatomimeettiset lääkkeet, joilla on alfamimeettisiä ja beetamimeettisiä vaikutuksia

Hypertension ja voimakkaan bradykardian riski.

Beeta-agonistiset bronkodilataattorit

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

Ergotamiini

Vasokonstriktion lisääntyminen.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Hermo-lihasliitoksen voimistunut salpaus

Nitraatit

Verenpainetta alentavan vaikutuksen suureneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Karvedilolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen liittyvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

Karvedilolia saa antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Beetasalpaajat vähentävät istukan verenkiertoa, mikä saattaa johtaa kohdunsisäiseen sikiökuolemaan sekä keskenmenoihin tai ennenaikaisiin synnytyksiin. Lisäksi sikiöllä tai vastasyntyneellä voi ilmetä haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa, bradykardiaa, hengitysvajausta ja hypotermiaa). Vastasyntyneellä on heti syntymän jälkeen tavallista suurempi riski saada sydän- ja keuhkokomplikaatioita. Karvedilolilla tehdyt eläinkokeet eivät oleellisesti viittaa epämuodostumia aiheuttavaa toksisuuteen. Hoito on lopetettava 2-3 päivää ennen arvioitua synnytyspäivää. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyntä on tarkkailtava ensimmäisten 2-3 elinpäivän aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että karvediloli tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö karvediloli ihmisen rintamaitoon. Imettämistä ei siksi suositella karvedilolin käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Karvedilolin vaikutuksia potilaan ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

Koska reaktiot saattavat vaihdella yksilöllisesti (esim. huimaus, väsymys), ajokyky, koneidenkäyttökyky tai työskentely ilman asianmukaista tukea saattaa olla heikentynyt. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, annoksen suurentamista, toisen valmisteen käyttöön siirtymistä tai käyttöä yhdessä alkoholin kanssa.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten esiintymistiheys ei ole annosriippuvainen, huimausta, näkökyvyn poikkeavuuksia ja bradykardiaa lukuun ottamatta.

Haittavaikutustaulukko

Useimpien karvediloliin liittyvien haittavaikutusten riski on samankaltainen kaikkien käyttöaiheiden yhteydessä. Poikkeukset on lueteltu alakohdassa ”Kuvaus joistakin haittavaikutuksista”.

Tässä kohdassa esitettyjen haittavaikutusten yleisyydet ovat seuraavat: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot		Keuhkoputkitulehdus, keuhkokuume, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio			
Veri ja imukudos		Anemia		Trombosytopenia	Leukopenia
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys (allergiset reaktiot)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		Painon nousu, hyperkolesterolemia, veren glukoosisäätelyn heikentyminen (hyperglykemia, hypoglykemia), jos potilaalla on ennestään diabetes			
Psyykkiset häiriöt		Masennus, alakuloisuus	Unihäiriöt		
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky		Presynkopee, synkopee, parestesiat		
Silmät		Näkökyvyn heikkentyminen, kyynelnesteen			

		erityksen väheneminen (kuivat silmät), silmien ärsytys			
Sydän	Sydämen vajaatoiminta	Bradykardia, edeema, hypervolemia, neste yli-kuorma elimistössä	Eteis-kammiokatkos, angina pectoris		
Verisuonisto	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio, ääreisverenkierron häiriöt (kylmät raajat, ääreisverisuonisairaus, katkokävelyn ja Raynaud'n oireyhtymän paheneminen			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, keuhkoedeema, astma siihen alttiilla potilailla		Nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu			
Maksa ja sappi					Alaniini-amino-transferaasi (ALAT)-, aspartaattia minotransferaasi (ASAT)- ja gamma-glutamyyli-

					rans- feraasi- pitoisuu- den (GGT) suurene- minen
Iho ja ihonalainen kudos			Ihoreaktiot (esim. allerginen eksanteema, dermatiitti, urtikaria, kutina, psoriaasin ja punajäkälän kaltaiset ihomuutokset), alopesia		Vakavat ihon haittavaiku- tukset (esim. monimuo- toinen punavihoit- tuma, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaa- linen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten toiminnan poikkeaa- vuudet potilailla, joilla on diffuusi verisuoni- sairaus ja/tai taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta, virtsaamis- häiriöt			Virtsan- karkailu naisilla
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektio- kyvyttömyys		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (voimatto- muus)	Kipu			

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Heitehuimaus, synkopee, päänsärky ja astenia ovat yleensä lieviä ja ilmaantuvat todennäköisemmin hoidon alussa.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa esiintyä karvediloliannoksen suurentamisen yhteydessä sydämen vajaatoiminnan pahentumista ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin yleisenä haittavaikutuksena sekä lumelääkettä että karvedilolia saaneilla potilailla (14,5 %:lla lumelääkettä saaneista ja 15,4 %:lla karvedilolia saaneista, kun potilaalla oli akuutin sydäninfarktin jälkeinen vasemman kammion toimintahäiriö).

Munuaisten toiminnan korjaantuvaa heikkenemistä on havaittu karvedilolihoiton yhteydessä, kun potilaalla oli krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyi matala verenpaine, iskeeminen sydänsairaus ja diffuusi verisuonisairaus ja/tai perussairautena munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat aiheuttaa luokkavaikutuksena piilevän diabeteksen puhkeamisen ilmeiseksi diabetekseksi, ilmeisen diabeteksen pahenemista ja glukoositasapainon säätely saattaa estyä.

Karvediloli saattaa aiheuttaa naisille virtsankarkailua, joka häviää lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

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

Yliannostuksen yhteydessä saattaa esiintyä vaikea-asteista hypotensiota, bradykardiaa, sydämen vajaatoimintaa, sydänperäinen sokki ja sydänpysähdys. Myös hengitysvaikeuksia, bronkospasmeja, oksentelua, tajunnantason häiriöitä ja yleistyneitä epileptisiä kohtauksia saattaa esiintyä.

Hoito

Yleisen elintoimintoja tukevan hoidon lisäksi potilaan elintoimintoja on seurattava ja niissä havaitut häiriöt on korjattava, tarvittaessa tehohoidossa.

Voimakkaan bradykardian hoitoon voidaan antaa atropiinia, mutta sydämen kammion toiminnan tukemiseen suositellaan antamaan laskimoon glukagonia tai sympatomimeettejä (dobutamiinia, isoprenaliinia). Jos tarvitaan positiivinen inotrooppinen vaikutus, fosfodiesteriäin estäjien antamista voidaan harkita. Jos myrkytyksen kuvaa hallitsee perifeerinen vasodilataatio, norfenefriiniä tai noradrenaliinia on annettava ja samalla verenkiertoa on seurattava jatkuvasti. Jos potilaalla on lääkehoidolle resistentti bradykardia, potilaalle on asetettava sydämentahdistin.

Bronkospasmien hoitoon on annettava beetasympatomimeettejä (inhalaationa tai laskimoon) tai aminofylliiniä, jota voidaan antaa hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon. Jos potilaalla esiintyy kouristuskohtauksia, diatsepaamia tai klonatsepaamia suositellaan antamaan hitaana injektiona laskimoon.

Jos vaikeaan yliannostukseen liittyy sokin oireita, elintoimintoja tukevaa hoitoa on jatkettava riittävän pitkään eli kunnes potilaan tila on vakaa, koska karvedilolin eliminaation puolintumisaajan voidaan odottaa pitenevän ja voidaan odottaa karvedilolin uudelleen jakautumista syvemmistä lihasaitioista.

Karvediloli sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Siksi sitä ei voi eliminoida dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Karvediloli on vasodilatoiva, epäselektiivinen beetasalpaaja, jolla on antioksidanttiominaisuuksia. Vasodilataation on osoitettu välittyvän pääasiassa selektiivisen alfa₁-reseptorisalpauksen kautta. Karvedilolin aiheuttama vasodilataatio vähentää perifeeristä vastusta ja beetasalpaus hillitsee reniini-angiotensiinijärjestelmää. Plasman reniiniaktiivisuus vähenee ja nesteen kertyminen on harvinaista.

Karvedilolilla ei ole omaa sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA). Propranololin tapaan sillä on membraaneja stabiloiva vaikutus.

Karvediloli on kahden stereoisomeerin rasemaatti. Eläinmalleissa molemmilla enantiomeereillä on havaittu alfa-adrenergisiä reseptoreita salpaava ominaisuus.

Epäselektiivinen, adrenergisiä beeta₁- ja beeta₂-reseptoreita salpaava vaikutus on pääasiassa S(-)-enantiomeerin ominaisuus.

Karvediloli on vahva antioksidantti ja vapaiden happiradikaalien sieppaaja. Karvedilolin ja sen metaboliittien antioksidatiiviset vaikutukset on osoitettu eläinkokeissa *in vitro* ja *in vivo* sekä monissa ihmislolutyypeissä *in vitro*.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet karvedilolin aiheuttamien vasodilaation ja beetasalpauksen johtavan seuraaviin vaikutuksiin potilaissa: Hypertensiotilaiden verenpaine laskee, mutta perifeerinen vastus ei lisäännä, kuten on havaittu tapahtuvan pelkän beetasalpausvaikutuksen omaavilla lääkkeineillä. Sydämen syke hidastuu lievästi. Munuaisten verenkierto ja toiminta säilyvät normaaleina, kuten myös ääreisverenkierto, joten beetasalpaajien usein aiheuttamaa raajojen kylmyyttä esiintyy harvoin.

Angina pectoris -potilaiden pitkäaikaishoidossa karvedilolin on havaittu vähentävän sydänlihaksen iskemiaa ja lievittävän kipuja. Hemodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että karvediloli vähentää sekä sydämen kammioiden esi- että jälkikuormitusta. Karvedilolilla on suotuisa vaikutus hemodynamiikkaan sekä vasemman kammion ejektiofraktioon ja kokoon vasemman kammion dysfunktioita tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Karvediloli vähentää kuolleisuutta ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvaa sairaalahoidon tarvetta sydämen vajaatoimintapotilailla.

Karvediloli ei vaikuta haitallisesti seerumin lipidiprofiiliin eikä elektrolyytteihin. HDL:n (high density -lipoproteiinien) ja LDL:n (low density -lipoproteiinien) suhde säilyy normaalina.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiskuvaus

Karvedilolin absoluuttinen hyötyosuus on noin 25 %. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Annoksen ja seerumiin syntyvän pitoisuuden välinen suhde on lineaarinen. Debrisokiinia hitaasti hydroksyloivilla potilailla plasman karvedilolipitoisuudet tulevat jopa 2-3 kertaa suuremmiksi kuin nopeasti debrisokiinia metaboloivilla. Ruoka ei vaikuta lääkkeen hyötyosuuteen, vaikka huippupitoisuus plasmassa saavutetaankin myöhemmin. Karvediloli on hyvin lipofiilinen yhdiste. Noin 98-99 % karvedilolista sitoutuu plasman proteiineihin. Sen jakautumistilavuus on noin 2 l/kg, maksakirroosipotilailla suurempi. Ensikierron metabolian vaikutus suun kautta antamisen jälkeen on noin 60-75 %. Eläimillä on havaittu metaboloitumattoman aineen enterohepaattista kiertoa.

Karvedilolin eliminaation puoliintumisaika on 6-10 tuntia. Plasmapuhdistuma on 590 ml/min. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa sapen kautta. Karvediloli erittyy etupäässä ulosteissa. Vähäinen osa lääkeaineesta eliminoituu munuaisten kautta metaboliitteina.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa karvedilolin on havaittu metaboloituvan suurelta osin useaksi metaboliitiksi, jotka eliminoituvat pääasiassa sappeen.

Karvediloli metaboloituu maksassa pääasiassa aromaattisen renkaan oksidaation ja glukuronidaation kautta. Demetylaatio ja hydroksylaatio fenolirenkaassa tuottavat kolme aktiivista metaboliittia, joilla on beetareseptoreita salpaava vaikutus. Prekliinisten tutkimusten perusteella 4'-hydroksifenolimetaboliitti on beetasalpausvaikutukseltaan noin 13 kertaa karvedilolia voimakkaampi. Karvediloliin verrattuna näillä kolmella aktiivisella metaboliitilla on heikko vasodilatoiva vaikutus. Metaboliittien konsentraatiot ihmisessä ovat noin 10 kertaa pienemmät kuin karvedilolin. Kaksi karvedilolin hydroksikarbatsolimetaboliiteista on hyvin voimakkaita antioksidantteja, voimakkuudeltaan 30-80-kertaisia karvediloliin nähden.

Erityisryhmät

Ikä vaikuttaa karvedilolin farmakokinetiikkaan: Karvedilolin pitoisuudet plasmassa ovat noin 50 % suuremmat iäkkäillä potilailla kuin nuorilla.

Maksakirroosipotilailla tehdyssä tutkimuksessa karvedilolin hyötyosuus oli neljä kertaa suurempi, huippupitoisuudet plasmassa viisi kertaa suuremmat ja jakautumistilavuus kolme kertaa suurempi kuin terveillä koehenkilöillä.

Osalla verenpainepotilaista, joilla oli keskivaikkea (kreatiniinipuhdistuma 20-30 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, havaittiin noin 40-55 %:n kasvu plasman karvedilolikonsentraatiossa verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali munuaisfunktio.

Tuloksissa oli kuitenkin suurta vaihtelua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kun karvedilolia annettiin suuria annoksia tiineille rotille (≥ 200 mg/kg vastaten ≥ 100 kertaa maksimivuorokausiannosta ihmisellä), ilmeni epäsuotuisia vaikutuksia tiineyteen ja hedelmällisyyteen. Sikiön fyysinen kasvu ja kehitys viivästyivät annettaessa annoksia ≥ 60 mg/kg (≥ 30 kertaa maksimivuorokausiannos ihmisellä). Embryotoksisuutta (lisääntyneitä alkion kiinnittymisen jälkeisiä kuolemia) esiintyi, mutta epämuodostumia ei esiintynyt rotilla eikä kaneilla annoksilla 200 mg/kg ja 75

mg/kg tässä järjestyksessä (38-100 kertaa ihmisen maksimivuorokausiannos).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Laktoosimonohydraatti
Povidoni K25
Krosopovidoni
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

Carvedilol STADA 3,125 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia tai 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tablettia (yksittäispakatut).

Carvedilol STADA 6,25 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia tai 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tablettia (yksittäispakatut).

Carvedilol STADA 12,5 mg tabletit

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia tai 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tablettia (yksittäispakatut).

Carvedilol STADA 25 mg tabletit

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tablettia tai 5 x 1, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 32 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tablettia (yksittäispakatut).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Carvedilol Stada 3,125 mg: 16794
Carvedilol Stada 6,25 mg: 16713
Carvedilol Stada 12,5 mg: 16714
Carvedilol Stada 25 mg: 16715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.09.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Carvedilol STADA 3,125 mg tablett
Carvedilol STADA 6,25 mg tablett
Carvedilol STADA 12,5 mg tablett
Carvedilol STADA 25 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carvedilol STADA 3,125 mg tablett: En tablett innehåller 3,125 mg carvedilol.
Carvedilol STADA 6,25 mg tablett: En tablett innehåller 6,25 mg carvedilol.
Carvedilol STADA 12,5 mg tablett: En tablett innehåller 12,5 mg carvedilol.
Carvedilol STADA 25 mg tablett: En tablett innehåller 25 mg carvedilol.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 3,125 mg tablett innehåller 75,375 mg laktosmonohydrat och 5,00 mg sackaros.
En 6,25 mg tablett innehåller 72,25 mg laktosmonohydrat och 5,00 mg sackaros.
En 12,5 mg tablett innehåller 144,50 mg laktosmonohydrat och 10,00 mg sackaros.
En 25 mg tablett innehåller 85,00 mg laktosmonohydrat och 60,00 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett.

3,125 mg tabletter: 5,8-6,2 mm i diameter, 2,4-3,1 mm tjocka, runda, något bikonvexa, vita tabletter med fasad kant.
6,25 mg tabletter: 8,8-9,2 mm långa, 3,8-4,2 mm breda, 2,6-3,3 mm tjocka, ovala, något bikonvexa, vita tabletter med brytskåra på ena sidan och S2 präglad på motsatta sidan. Tabletterna kan delas i lika stora doser.
12,5 mg tabletter: 10,8-11,2 mm långa, 4,8-5,2 mm breda, 3,8-4,5 mm tjocka, ovala, något bikonvexa, vita tabletter med brytskåra på ena sidan och S3 präglad på motsatta sidan. Tabletterna kan delas i lika stora doser.
25 mg: 7,8-8,2 mm i diameter, 3,1-3,8 mm tjocka, runda, något bikonvexa, vita tabletter med fasad kant och brytskåra på den ena sidan. Tabletterna kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Essentiell hypertoni
- Kronisk, stabil *angina pectoris*
- Tilläggsbehandling vid måttlig till svår, kronisk hjärtsvikt

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Carvedilol STADA tabletter finns tillgängligt i 4 styrkor: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Essentiell hypertoni

Carvedilol STADA tabletter kan användas vid behandling av hypertoni som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva medel, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång dagligen rekommenderas. Högsta rekommenderade engångsdos är dock 25 mg och maximal rekommenderad daglig dos är 50 mg.

Vuxna

Den rekommenderade startdosen är 12,5 mg en gång dagligen under de två första dagarna. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg dagligen. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare, i intervaller om två veckor eller mer sällan.

Äldre patienter

Den rekommenderade startdosen vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket också kan vara tillräckligt vid fortsatt behandling. Om det terapeutiska svaret är otillräckligt vid denna dos, kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan.

Kronisk, stabil angina pectoris

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Vuxna

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

Äldre

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

Hjärtsvikt

Karvedilol används som tillägg till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare /angiotensin II-receptorblockerare, digitalis och/eller vasodilatorer vid behandling av måttlig till svår hjärtsvikt. Patienten ska vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapien måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen med karvedilol påbörjas. Dessutom bör patienten ha minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens >50 slag/minut samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (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 långsamt 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 hjärtsviktssymtomen 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 övervakas av läkare/kardiolog i två timmar efter behandlingens början eller efter ökning av dosen. Före varje dosökning bör patienten undersökas med avseende på möjliga symtom på försämrad hjärtsvikt eller symtom på alltför kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och 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 digoxinhalten 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.

Under dositering ska njurfunktion, trombocyter och blodglukos (vid vuxendiabetes eller juvenil diabetes) kontrolleras regelbundet. Efter dositering kan dock kontrollernas frekvens minskas.

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Måttlig leverinsufficiens

Dosjustering kan krävas.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för karvedilol hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilols effekter och ska därför kontrolleras mer noggrant.

Liksom för andra betablockerare och speciellt för patienter med kranskärslsjukdom ska karvedilol utsättas gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Tabletterna ska tas tillsammans med en riklig mängd vätska. Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta karvedilol tillsammans med föda för att förlänga absorptionstiden och minska risken för ortostatisk hypotension.

6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg tabletterna kan delas i lika stora doser.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Instabil/dekompenserad hjärtsvikt, hjärtsvikt klass IV enligt NYHA:s klassificering för hjärtsvikt och som kräver intravenös inotrop behandling
- Tidigare bronkospasm eller astma
- Kroniskt obstruktiv lungsjukdom med förträngningar i luftvägarna (se avsnitt 4.4)
- Kliniskt signifikant leverdysfunktion.
- AV-blockad grad II och III (om inte en pacemaker finns)
- Svår bradykardi (<50 slag per minut)

- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block)
- Kardiogen chock.
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck <85 mmHg)
- Metabol acidosis
- Samtidig intravenös behandling med verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Kronisk kongestiv hjärtsvikt

För patienter med kronisk hjärtsvikt bör karvedilol huvudsakligen administreras som tillägg till diuretika, ACE-hämmare / angiotensin II-receptorblockerare, digitalis och/eller vasodilatorer. Inledandet av behandlingen ska ske under övervakning av sjukhusläkare. Innan karvedilolbehandlingen inleds bör patienten ha varit stabil med konventionell basterapi under minst 4 veckor. Patienter med svår hjärtsvikt, salt- eller vätskebrist, äldre patienter eller patienter med lågt basblodtryck ska övervakas under cirka 2 timmar efter den första dosen eller efter dosökning, eftersom hypotoni kan uppstå. Hypotoni på grund av alltför kraftig vasodilatation behandlas inledningsvis genom att minska diuretikadosen. Om symtomen kvarstår kan dosen av eventuellt använd ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare minskas. Vid behandlingens början eller under titrering av dosen kan försämring av hjärtsvikt förekomma eller vätskeretention uppkomma. I dessa fall är det skäl att öka diuretikadosen. I vissa fall kan det dock bli nödvändigt att minska dosen eller sätta ut behandlingen med karvedilol. Karvediloldosen ska inte ökas innan symtom orsakade av försämrad hjärtsvikt eller vasodilatation är under kontroll.

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

Njurfunktion vid kongestiv hjärtsvikt

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck (systoliskt blodtryck <100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och generell ateroskleros, diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens. Hos hjärtsviktpatienter med dessa riskfaktorer ska njurfunktionen kontrolleras under dositering av karvedilol. Vid signifikant försämring av njurfunktionen måste karvediloldosen minskas eller behandlingen avbrytas.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter, med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med bronkospastiska inslag som inte får någon oral eller inhalerad medicinering, och endast om den potentiella nyttan anses överväga den potentiella risken.

Hos patienter med tendens till bronkospasm kan andningssvårigheter uppstå som följd av en eventuell ökning av motståndet i luftvägarna. Patienterna bör övervakas noggrant vid initiering och upptitrering av karvedilol och dosen karvedilol ska reduceras om tecken på bronkospasm observeras under behandling.

Diabetes

Karvedilol kan maskera symtom och tecken på akut hypoglykemi. Hos hjärtsviktpatienter med diabetes, kan användning av karvedilol ibland vara associerad med försämrad kontroll av blodglukos. Därför krävs noggrann övervakning av diabetespatienter som får karvedilol med hjälp av regelbundna blodglukosmätningar, särskilt vid

dostitrering, och med justering av antidiabetika efter behov (se avsnitt 4.5). På motsvarande sätt kräves noggranna kontroller av blodsockervärdena efter en längre fasta.

Perifer vaskulär sjukdom

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

Raynauds syndrom

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

Tyreotoxikos

Karvedilol kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Anestesi och större operation

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

Betablockerare minskar risken för arytmier vid anestesi, men risken för hypotoni kan öka. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig användning av vissa anestesiläkemedel. Nyare studier tyder dock på att betablockerare har en fördel genom att förebygga perioperativa hjärtstörningar och minska incidensen av kardiovaskulära komplikationer.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om pulsen minskar till färre än 55 slag per minut är det skäl att minska karvediloldosen.

Överkänslighet

Försiktighet bör iaktas när karvedilol administreras till patienter med en bakgrund av allvarliga överkänslighetsreaktioner, och till dem som genomgår desensibiliseringsbehandling, eftersom betablockerare både kan öka känsligheten mot allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner.

Psoriasis

Patienter med anamnes på psoriasis i samband med behandling med betablockerare bör ges karvedilol först efter övervägande av risk och nytta.

Samtidig användning av kalciumantagonister

Monitorering av EKG och blodtryck krävs hos patienter som får samtidig behandling med kalciumblockerare av verapamil- eller diltiazem-typ eller med andra antiarytmika.

Feokromocytom

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

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, men den alfa-blockerande aktiviteten av karvedilol kan tänkas förhindra sådana symtom. Försiktighet bör dock iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Personer som använder kontaktlinser bör påminnas om att tårproduktionen kan minska.

Utsättningssyndrom

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

Andra varningar

Patienter som är kända som långsamma metaboliserare med avseende på debrisoquin bör följas noggrant vid initiering av behandlingen (se avsnitt 5.2).

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad ska inte karvedilol ges till patienter med labil eller sekundär hypertoni, ortostatisk hypotension, akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamiskt relevant obstruktion av hjärtklaffar eller utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium, samtidig behandling med alfa₁-receptorantagonist eller alfa₂-receptorantagonist.

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

Hjälpämnen

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

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

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 kan leda till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol. Några exempel som observerats hos patienter eller hos friska försökspersoner är listade nedan, men listan är inte fullständig.

Digoxin/digitoxin

En ökning av digoxinnivåerna vid steady state med cirka 15 % och av digitoxin med cirka 13 % har rapporterats vid samtidig användning av karvedilol och digoxin samt digitoxin. Både digoxin och karvedilol har hämmande effekter på AV-överledningen. Ökad kontroll av digoxinkoncentrationen i plasma rekommenderas vid insättande, avbrytande eller justering av en karvedilolbehandling (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar eller hämmar levermetabolismen

I en studie på 12 friska försökspersoner minskade administreringen av rifampicin plasmanivåerna av karvedilol med cirka 70 %, troligen genom induktion av P-glykoprotein vilket ledde till en minskning av tarmabsorptionen av karvedilol. Cimetidin ökade AUC med cirka 30 %, men ledde inte till någon förändring i den maximala

koncentrationen i plasma (C_{\max}). Baserat på att cimetidin har en relativt liten effekt på karvedilols läkemedelsnivåer är sannolikheten för kliniskt betydelsefull interaktion minimal.

Patienter som får läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. cimetidin, ketokonazol, fluoxetin, haloperidol, verapamil, erytromycin) cytokrom P450-enzymerna måste övervakas noggrant under samtidig behandling med karvedilol, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan reduceras av enzyminduktorer och ökas av enzymhämmare.

Ciklosporin

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 i behovet av dosjustering av ciklosporin, rekommenderas noggrann kontroll av ciklosporinnivåerna efter påbörjad karvedilolbehandling, och att ciklosporindosen anpassas enligt behov.

Antiarytmika

Noggrann övervakning ska ske vid samtidig administrering av karvedilol och behandling med amiodaron (peroralt) eller antiarytmika klass I. Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter inledande av behandling med betablockerare hos patienter som behandlas med amiodaron. Vid samtidig intravenös behandling med antiarytmika klass Ia eller Ic föreligger risk för hjärtsvikt.

Amiodaron

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

Fluoxetin

I en randomiserad cross-over studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig administrering av fluoxetin, en stark hämmare av CYP2D6, 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.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller orala diabetesläkemedel

Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas. Symtom på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (framförallt takykardi). Regelbunden mätning av blodsockernivåer hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller orala diabetesläkemedel krävs därför.

Centralt verkande antihypertensiva medel eller MAO-hämmare

Samtidig behandling med reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin eller monoaminoxidashämmare (såsom moklobemid eller fenelzin; undantaget MAO-B-hämmare) kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket och/eller allvarlig bradykardi. Övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

Digoxin

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

Verapamil, diltiazem, amiodaron eller andra antiarytmika

I kombination med karvedilol kan risken för AV-överledningsstörningar öka (se avsnitt 4.4).

Klonidin

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

Kalciumkanalblockare

Enstaka fall av överledningsstörningar (i sällsynta fall med hemodynamisk påverkan) har iakttagits hos patienter som intagit karvedilol och diltiazem samtidigt. Liksom vid behandling med andra betablockerare, bör noggrann kontroll av EKG och blodtryck genomföras vid samtidigt administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil och diltiazem. (se avsnitt 4.4).

Dihydropyridiner.

Administrering av dihydropyridiner (t.ex. amlodipin, felodipin eller nifedipin) och karvedilol bör ske under noggrann övervakning, eftersom hjärtsvikt och svår hypotoni har rapporterats.

Andra antihypertensiva läkemedel

Karvedilol kan förstärka effekten av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande effekt (t.ex. α_1 -receptorantagonister) och av läkemedel med blodtryckssänkande biverkningar, såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande medel och alkohol, eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen.

Anestetika

Försiktighet krävs i samband med narkos på grund av de synergistiska negativa inotropa och hypotensiva effekterna av karvedilol och vissa typer av anestetika (se avsnitt 4.4).

NSAIDs, östrogener och kortikosteroider

Den antihypertensiva effekten av karvedilol minskar p.g.a. vatten- och natriumretention.

Sympatomimetika med α -mimetisk α och β -mimetiska effekter

Risk för hypertension och kraftig bradykardi.

Bronkdilaterande beta-agonister

Icke-kardioselektiva betablockerare försämrar effekten hos bronkdilaterande beta-agonister. Noggrann uppföljning av patienterna rekommenderas.

Ergotamin

Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande medel

Ökad neuromuskulär blockad.

Nitrater

Ökade hypotensiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet av karvedilol hos gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på dräktighet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatalutveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Karvedilol kan endast användas under graviditet under förutsättning att den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Betablockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd och ofullgångna och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi, bradykardi, andningsdepression och hypotermi) förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Risken för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet strax efter födelsen är förhöjd. Djurstudier har inte visat några tydliga tecken på teratogenicitet med karvedilol. Behandlingen ska avbrytas 2–3 dagar före förväntad födelse. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 2–3 dagarna i livet.

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om karvedilol utsöndras i human bröstmjolk. Amning rekommenderas därför inte vid administrering av karvedilol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Eftersom reaktionerna på läkemedlet kan variera individuellt (t.ex. yrsel och trötthet), kan förmågan att framföra fordon, hantera maskiner, eller arbeta utan stöd, vara nedsatt. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter dosökning, vid byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Risken att få en biverkning av karvedilol är jämförbar för alla indikationer. Undantag beskrivs i avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar”.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni	Leukopeni
Immunsystemet					Överkänslighet (allergiska reaktioner)

Metabolism och nutrition		Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes			
Psykiska störningar		Depression, nedstämdhet	Sömnrubbingar		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		Presynkope, synkope, parestesier		
Ögon		Synnedstättning, minskad tårproduktion (torra ögon), ögonirritation			
Hjärtat	Hjärtsvikt	Bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeoverload	AV-block, <i>angina pectoris</i>		
Blodkärl	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni, perifera cirkulationsrubbingar (kalla extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av <i>claudicatio intermittens</i> och Raynauds fenomen)			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter		Nästäppa	
Magtarmkanalen		Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärtor			
Lever och gallvägar					Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GGT)
Hud och subkutan			Hud-		Allvarliga

vävnad			reaktioner (t.ex. allergiskt utslag, dermatit, urtikaria, klåda, psoriatiska och nodulära hudlesioner), alopeci		hudreaktioner (t.ex. <i>erythema multiforme</i> , Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärtor i extremiteterna			
Njurar och urinvägar		Njursvikt och onormal njurfunktion hos patienter med diffus kärlsjukdom och/eller bakomliggande njursvikt, miktionsstörningar			Urininkontinens hos kvinnor
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (utmattning)	Smärta			

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser kan leda till svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock och hjärtstillestånd.

Andningsproblem, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och generaliserade epileptiska krampanfall kan också förekomma.

Behandling

Förutom gängse stödjande åtgärder vid överdoser måste vitala parametrar övervakas och om nödvändigt korrigeras på IVA-enhet.

Atropin kan användas vid uttalad bradykardi, medan intravenöst administrerat glukagon eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) rekommenderas för att stödja kammarfunktionen. Om positiv inotrop effekt krävs kan fosfodiesterashämmare övervägas. Om perifer vasodilatation dominerar intoxikationsprofilen bör norfenefrin eller noradrenalin ges med kontinuerlig övervakning av cirkulationen. Vid läkemedelsresistent bradykardi bör pacemakerbehandling sättas in.

För behandling av bronkospasm bör β -sympatomimetika (som inhalation eller intravenöst) ges, eller så kan aminofyllin administreras intravenöst genom långsam injektion eller infusion. I händelse av krampanfall rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam.

I händelse av svår överdoser med chocksymtom, ska understödjande behandling fortsättas under tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd har stabiliserats, eftersom en förlängning av eliminationsfasens halveringstid och redistribuering av karvedilol ur djupt liggande muskelkompartiment är att vänta.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och betareceptorblockerande medel. ATC-kod: C07AG02

Karvedilol är en vasodilaterande, icke-selektiv beta-receptorblockerare med antioxidantegenskaper, Vasodilatationen har främst visats medieras via en selektiv alfa₁-receptorblockad som reducerar det perifera kärlmotståndet. Den beta-blockad som karvedilol åstadkommer dämpar aktiviteten i renin-angiotensinsystemet. Plasmareninaktiviteten sjunker och vätskeretention förekommer sällan.

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

Karvedilol är ett racemat av två stereoisomerer. Båda enantiomererna har visat sig ha blockerande alfa-adrenerg aktivitet i djurmodeller.

Icke-selektiv beta₁- och beta₂-adrenoreceptorblockad tillskrivs i huvudsak S(-)-enantiomeren.

Karvedilol är en potent antioxidant och fångar upp fria syreradikaler. De antioxidativa egenskaperna hos karvedilol och dess metaboliter har påvisats i djurstudier *in vitro* och *in vivo* samt *in vitro* i ett flertal typer av humana celler.

Kliniska studier har visat att vasodilatation och beta-blockering på grund av karvedilol har följande effekter på patienter: Hos hypertoni-patienter ser man en sänkning av blodtrycket utan någon samtidig ökning i det perifera motståndet, vilket observerats med rena betablockerande medel. Hjärtfrekvensen minskar något. Det renala blodflödet och njurfunktionen förblir normala, liksom det perifera blodflödet, och därför ses sällan kalla extremiteter, vilket ofta förekommer med betablockerare.

Vid långvarig behandling av patienter med *angina pectoris* har karvedilol visat sig ha en antiischemisk effekt och ge smärtlindring. Hemodynamiska studier har visat att karvedilol minskar ventrikulär pre- och after-load. Hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller kongestiv hjärtsvikt har karvedilol gynnsam effekt på hemodynamiken vad gäller vänsterkammarejektionsfraktion och vänsterkammardimensioner. Karvedilol minskar dödligheten och behovet av kardiiovaskulär sjukhusvistelse hos patienter med hjärtsvikt.

Karvedilol har inga negativa effekter på serumlipidmönster eller -elektrolyter. Kvoten HDL (high density lipoproteins) / LDL (low density lipoproteins) förblir normal.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Allmän beskrivning

Absolut biotillgänglighet av karvedilol är ca 25 %. Maximala plasmakoncentrationer nås ungefär 1 timme efter administrering. Det är ett linjärt samband mellan dos och plasmakoncentrationer. Hos patienter med långsam hydroxylering av debrisoquin ökade plasmakoncentrationerna av karvedilol med upp till 2-3 gånger jämfört med snabba metaboliserare av debrisoquin. Föda påverkar inte biotillgängligheten, men tiden för att nå maximal plasmakoncentration är fördröjd. Karvedilol är en starkt lipofil substans. Ungefär 98–99 % av karvedilolen är bundet till plasmaproteiner. Dess distributionsvolym är ungefär 2 l/kg, och större än så hos patienter med levercirrhos. Första-passage-effekten efter oral administrering är ungefär 60–75 %; enterohepatisk cirkulation av icke-metaboliserat läkemedel har påvisats hos djur.

I medeltal varierar halveringstiden för eliminationen från 6 till 10 timmar. Plasmaclearance är ungefär 590 ml/min. Eliminationen sker huvudsakligen via gallan. Huvudsaklig utsöndringsväg för karvedilol är via feces. En mindre del eliminerar via njurarna som metaboliter.

Hos människa och djurarter som studerats metaboliseras karvedilol till en stor del och bildar då flera metaboliter som primärt utsöndras i gallan.

Karvedilol metaboliseras i levern huvudsakligen genom aromatisk ringoxidering och glukuronidering.

Demetylering och hydroxylering av fenolringen ger tre aktiva metaboliter med beta-blockerande egenskaper.

Baserat på prekliniska studier har 4'-hydroxifenolmetaboliten en beta-blockerande effekt som är 13 gånger

starkare än den för karvedilol. I jämförelse med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter en svag

vasodilaterande effekt. Metabolitens koncentrationer i människa är emellertid ungefär 10 gånger lägre än de för

karvedilol. Två av karvedilols hydroxikarbazolmetaboliter är ytterst starka antioxidantia, med en 30–80 gånger högre styrka jämfört med karvedilol.

Särskilda populationer

Karvedilols farmakokinetiska egenskaper påverkas av åldern och plasmanivåerna är ungefär 50 % högre hos äldre jämfört med yngre personer.

I en studie av patienter med levercirrhos var biotillgängligheten för karvedilol fyra gånger högre, den maximala plasmanivån fem gånger högre, och distributionsvolymen tre gånger högre än hos friska personer.

Hos en del hypertensiva patienter med måttlig (kreatininclearance 20–30 ml/min) eller svår (kreatininclearance <20 ml/min) njurinsufficiens sågs en ökning på ca 40–55 % av plasmakoncentrationen av karvedilol jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Det förelåg dock en stor variation i resultaten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier på råttor och möss har ingen karcinogen potential för karvedilol observerats vid doser på 75 mg/kg och 200 mg/kg (38–100 gånger den maximala dagliga dosen för människa).

Karvedilol har inte visat någon mutagen potential i *in vitro*- eller *in vivo*-studier utförda på däggdjur eller andra djur.

När höga doser karvedilol administrerades till dräktiga råttor (≥ 200 mg/kg vilket motsvarar ≥ 100 gånger den maximala dagliga dosen hos människa) observerades icke-gynnsamma effekter på graviditet och fertilitet. Fostrets fysiska tillväxt och utveckling försenades vid doser på ≥ 60 mg/kg (≥ 30 gånger den maximala dagliga dosen hos människa). Embryotoxicitet (ökad dödlighet efter implantation av embryon) inträffade, men det förekom inga deformationer hos råttor eller kaniner vid doser på 200 mg/kg respektive 75 mg/kg (38–100 gånger den maximala dagliga dosen för människa).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Laktosmonohydrat
Povidon K25
Krospovidon
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al blisterförpackningar:

Carvedilol STADA 3,125 mg tablett

5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tabletter eller 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tabletter (endosblister).

Carvedilol STADA 6,25 mg tablett

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tabletter eller 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tabletter (endosblister).

Carvedilol STADA 12,5 mg tablett

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tabletter eller 5 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tabletter (endosblister).

Carvedilol STADA 25 mg tablett

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1 000 tabletter eller 5 x 1, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 32 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 150 x 1, 200 x 1, 250 x 1, 300 x 1, 400 x 1, 500 x 1, 1 000 x 1 tabletter (endosblister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Carvedilol Stada 3,125 mg: 16794

Carvedilol Stada 6,25 mg: 16713

Carvedilol Stada 12,5 mg: 16714

Carvedilol Stada 25 mg: 16715

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.09.2002
Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.07.2021