

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CarvedilolHEXAL 6,25 mg, tabletid
CarvedilolHEXAL 12,5 mg, tabletid
CarvedilolHEXAL 25 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg karvedilooli.

INN. *Carvedilolum*

Ravim sisaldab laktoosi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

- 6,25 mg: kollane, ümmargune, kumer, survetundliku murdejoonega poolitatav tablett, läbimõõduga ca 7 mm, millel on kirje "C2" ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.
- 12,5 mg: punane/pruun, ümmargune, kumer, survetundliku murdejoonega poolitatav tablett, läbimõõduga ca 7 mm, millel on kirje "C3" ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.
- 25 mg: valge, ümmargune, kumer, survetundliku murdejoonega neljaks jaotatav tablett, läbimõõduga ca 9 mm, millel on kirje "C4" ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Krooniline stabiilne stenokardia. Täiendava ravimina mõõduka kuni raske stabiilse südamepuudulikkuse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Arteriaalne hüpertensioon. Soovitatakse manustada üks kord ööpäevas. Karvedilooli tohib kasutada arteriaalse hüpertensiooni raviks monoteraapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega, eriti tiasiiddiureetikumidega.

Täiskasvanud. Soovituslik algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas kahe päeva vältel. Seejärel jätkub ravi annusega 25 mg ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi vähehaaval, kahlenädalaste või pikemate intervallide kaupa suurendada. Maksimaalne soovituslik ööpäevane annus on 50 mg, mida võib manustada ühe korraga või jaotatuna kaheks üksikannuseks.

Eakad. Soovituslik algannus arteriaalse hüpertensiooni korral on 12,5 mg üks kord ööpäevas, mis võib olla piisav ka ravi jätkumisel. Siiski kui selle annuse korral ei saada küllaldast terapeutilist vastust,

võib annust edaspidi vähehaaval, kahenädalaste või pikemate intervallide kaupa tõsta. Maksimaalne soovituslik ööpäevane annus on 50 mg, mida võib manustada ühe korraga või jagatuna kaheks üksikannuseks.

Krooniline stabiilne stenokardia. Täiskasvanud: soovituslik algannus on 12,5 mg kaks korda ööpäevas kahe päeva vältel. Seejärel jätkub ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi vähehaaval, kahenädalaste või pikemate intervallidega suurendada. Maksimaalne soovituslik ööpäevane annus on 100 mg, üksikannusteks jaotatuna (50 mg kaks korda ööpäevas).

Eakad. Soovitatav algannus on 12,5 mg kaks korda ööpäevas kahe päeva jooksul. Seejärel jätkatakse ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas, mis on soovitatav maksimaalne ööpäevane annus.

Südamepuudulikkus. Karvedilooli võib kasutada tavapärase farmakoteraapia raames, kuid ka monoterapiana sellistel patsientidel, kes ei talu AKE inhibiitoreid ega kasuta südamepuudulikkuse tõttu muid ravimeid.

Annused on individuaalsed. Ravi tuleb alati alustada väikeste annustega (3,125 mg kaks korda ööpäevas). Sobiv annus saavutatakse järk-järgulise annuse tiitrimise teel, samal ajal patsiendi seisundit hoolikalt jälgides. Enne karvediloolravi alustamist tuleb digitaalise, diureetikumide ja AKE inhibiitorite annused stabiliseerida.

Algannus on 3,125 mg kaks korda ööpäevas, kahe nädala jooksul. Kui seda annust talutakse hästi, võib karvedilooli annust suurendada kahenädalaste või pikemate intervallidega, algul kuni 6,25 mg kaks korda ööpäevas, siis kuni 12,5 mg kaks korda ööpäevas ning seejärel kuni 25 mg kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse tõsta kõrgeima tasemeni, mida patsient talub.

Maksimaalne soovituslik annus alla 85 kg kaaluvate patsientide puhul on 25 mg kaks korda ööpäevas ning üle 85 kg kaaluvatel patsientidel – 50 mg kaks korda ööpäevas. Annust võib tõsta kuni 50 mg kaks korda ööpäevas ainult pideva arstliku järelevalve all.

Ravi algul võib esineda südamepuudulikkuse sümptomite ajutine halvenemine. See ei nõua tavaliselt ravi katkestamist. Enne igakordset annuse suurendamist peab arst patsienti uurima, avastamaks võimalikke südamepuudulikkuse halvenemise või liigse vasodilatatsiooni sümptomeid (hüpotensioon, vedelikupeetus). Südamepuudulikkuse halvenemist või vedelikupeetust ravitakse diureetikumi annust suurendades ning enne patsiendi seisundi stabiliseerimist ei tohi karvedilooli annust tõsta. Vahel võib vajalikuks osutuda karvedilooli annuse vähendamine või ravi täielik katkestamine ajutiseks. Isegi neil juhtudel saab sageli karvedilooli annuse tiitrimist edukalt jätkata.

Kui karvediloolravi katkestatakse kauemaks kui kaheks nädalaks, tuleb seda uuesti alustada annusega 3,125 mg kaks korda ööpäevas, annust vähehaaval suurendades vastavalt eespool toodud soovitusele.

Neerupuudulikkus. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Mõõdukas maksapuudulikkus. Annuse kohaldamine võib olla vajalik.

Lapsed. Alla 18-aastaste patsientide kohta on karvedilooli efektiivsusest ja ohutusest andmeid ebapiisavalt.

Eakad. Eakad patsiendid võivad olla tundlikumad karvedilooli toime suhtes ja neid tuleb hoolikamalt jälgida.

Manustamisviis. Tablette ei ole vaja manustada koos toiduga. Siiski südamepuudulikkust põdevatel patsientidel on soovitatav karvedilooli võtta koos toiduga, mis aeglustab imendumist ning vähendab ortostaatilise hüpotensiooni ohtu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus karvedilooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
Ebastabiilne/dekompenseeritud südamepuudulikkus.
Kliiniliselt oluline maksapuudulikkus.
Teise ja kolmanda astme AV-blokaad (v.a püsiva südamestimulaatori olemasolul).
Raske bradükardia (< 50 lööki/min).
Siinussündroom (sh sinuatriaablokaad).
Raske hüpotensioon (süstoolne rõhk alla 85 mmHg).
Kardiogeenne šokk.
Bronhospasm või astma anamneesis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krooniline südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel võib karvedilooli annuste tõstmisel tekkida südamepuudulikkuse süvenemine või vedelikupeetus. Vastavate sümptomite tekkimisel tuleb suurendada diureetikumide annuseid ning karvedilooli annused ei ole soovitatavad enne stabiilse seisundi saavutamist. Mõnikord võib olla vajalik karvedilooli annuste vähendamine või harvadel juhtudel ravi ajutine katkestamine. Sellised muutused ei välista karvedilooli annuste edukat tõstmist edaspidi. Karvedilooli kombinatsiooni digitaalsglükosiidiga tuleb kasutada ettevaatusega, kuna mõlemad ravimid aeglustavad atrioventrikulaarset erutusjuhtivust.

Neerufunktsioon südame paispuudulikkuse korral

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb madal arteriaalne rõhk (süstoolne <100 mmHg), südame isheemiatõbi ja difuusne vaskulaarne haigus ja/või eelnev neerupuudulikkus, on karvediloolravi ajal täheldatud pöörduvat neerufunktsiooni halvenemist.

Müokardiinfarkti järgne vasaku vatsakese funktsioonihäire

Enne ravi alustamist karvedilooliga peab patsient olema kliiniliselt stabiilne ja ta peab olema saanud AKE inhibiitorit vähemalt eelneva 48 tunni jooksul, kusjuures AKE inhibiitori annus peab olema olnud stabiilne vähemalt eelneva 24 tunni jooksul.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Bronhospastilise komponendiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, kes ei kasuta suukaudseid ega inhaleeritavaid ravimeid, tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega ja üksnes juhul, kui oodatav kasu ületab ravimi kasutamisega seotud potentsiaalse ohu.

Bronhospasmi kalduvusega patsientidel võib võimaliku hingamisteede resistentsuse suurenemise tagajärjel esineda respiratoorne distress. Karvediloolravi alustamisel ja annuse suurendamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja karvedilooli annust tuleb vähendada, kui ravi jooksul täheldatakse mistahes bronhospasmi ilmingut.

Suhkurtõbi

Ettevaatus on vajalik karvedilooli manustamisel diabeetikutele, kuna karvedilool võib maskeerida või nõrgendada ägeda hüpoglükeemia varaseid nähtusid ja sümptome. Kroonilise südamepuudulikkuse ja diabeediga patsientidel võib karvedilooli kasutamine olla seotud vere glükoosisisalduse regulatsiooni häirumisega.

Perifeerne vaskulaarne haigus

Perifeerse vaskulaarse haigusega patsientidel tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega, sest β -blokaatorid võivad esile kutsuda või süvendada arteriaalse puudulikkuse sümptomeid.

Raynaud' fenomen

Perifeersete vereringehäiretega (nt Raynaud fenomen) patsientidel tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega, sest sümptomid võivad halveneda.

Türeotoksikoos

Karvedilool võib peita türeotoksikoosi sümptomeid.

Anesteesia ja suur operatsioon

Karvedilooli ja anesteetikumide sünergilise negatiivse inotroopse toime tõttu tuleb üldkirurgilistel patsientidel rakendada ettevaatust.

Bradükardia

Karvedilool võib põhjustada bradükardiat. Südame löögisageduse langemisel alla 55 löögi minutis tuleb karvedilooli annust vähendada.

Ülitundlikkus

Tuleb olla tähelepanelik karvedilooli manustamisel sellistele patsientidele, kellel esineb anamneesis tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone ja kes saavad desensibiliseerivat ravi, kuna β -blokaatorid võivad suurendada nii tundlikkust allergeenidele kui ka anafülaktiliste reaktsioonide raskust.

Psoriaas

Patsiendid, kellel on anamneesis β -blokaatorraviga seotud psoriaas, võivad karvedilooli võtta üksnes pärast riski-kasu suhte hindamist.

Kaltsiumikanalite blokaatorite samaaegne kasutamine

Karvedilooli samaaegsel kasutamisel kaltsiumikanalite blokaatorite, näiteks verapamiili ja diltiaseemiga, või muude arütmiaavastaste ravimitega tuleb patsiendil jälgida EKG-d ja vererõhku.

Feokromotsütoom

Feokromotsütoomiga patsientidel tuleb ravi α -blokaatoriga alustada enne mistahes β -blokaatori kasutamist. Kuigi karvediloolil on nii α - kui β -blokeerivad farmakoloogilised omadused, puudub kogemus selle kasutamisest antud seisundi puhul. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust karvedilooli manustamisel patsientidele, kellel kahtlustatakse feokromotsütoomi.

Prinzmetali stenokardia

Prinzmetali stenokardiaga patsientidel võivad mitteselektiivse β -blokeeriva toimega ravimid esile kutsuda valu rinnus. Puudub kliiniline kogemus karvedilooli kasutamisest nendel patsientidel, kuigi karvedilooli α -blokeeriv toime võib selliseid sümptomeid ära hoida. Siiski tuleb rakendada ettevaatust karvedilooli manustamisel patsientidele, kellel kahtlustatakse Prinzmetali stenokardiat.

Kontaktläätsed

Kontaktläätsede kandjaid tuleb informeerida sellest, et pisaravedeliku hulk võib väheneda.

Võõrutussüdroom

Karvediloolravi ei tohi järsult lõpetada. See kehtib eriti südame isheemiatõvega patsientide kohta. Karvediloolravi tuleb lõpetada järk-järgult (kahe nädala jooksul).

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Sahharoos

See ravim sisaldab sahharoosi. Harvaesineva fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sukraas-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Karvedilool on P-glükoproteiini substraat ja ka inhibiitor. Seetõttu võib P-glükoproteiini poolt transporditavate ravimite biosaadavus samaaegsel karvedilooli manustamisel suurened. Peale selle võib karvedilooli biosaadavus P-glükoproteiini indutseerijate või inhibiitorite toimele muutuda.

CYP2D6 ja CYP2C9 inhibiitorid ning indutseerijad võivad stereoselektiivselt muuta karvedilooli süsteemset ja/või presüsteemset metabolismi, põhjustades R- ja S-karvedilooli plasmakontsentratsioonide suurenemist või vähenemist. Mõned näited, mida on täheldatud patsientidel või tervetel vabatahtlikel, on toodud allpool, kuid see nimikiri ei ole lõplik.

Digoksiin. Digoksiini ja karvedilooli samaaegsel manustamisel suurenes digoksiini sisaldus ligikaudu 15% võrra. Nii digoksiin kui karvedilool aeglustavad AV ülekannet. Karvediloolravi alustamisel, kohandamisel ja lõpetamisel on soovitatav jälgida sagedamini digoksiini taset (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin. 12- tervel vabatahtlikul läbi viidud uuringus vähendas rifampitsiin karvediloolisisaldust plasmas umbes 70%, kõige tõenäolisemalt P-glükoproteiini indutseerimise tõttu, mis põhjustas karvedilooli imendumise vähenemist seedetraktist.

Tsüklosporiin. Kahes uuringus, milles osalesid suukaudset tsüklosporiini saavad renaalse ja kardiaalse transplantaadiga patsiendid, näidati karvediloolravi alustamise järel tsüklosporiini plasmakontsentratsioonide suurenemist. Ligikaudu 30%-l patsientidest tuli tsüklosporiini annust vähendada, et hoida tsüklosporiinisaldus ravivahemikus, samas kui ülejäänutel ei olnud annuse kohandamine vajalik. Neil patsientidel vähendati tsüklosporiini annust ligikaudu 20%. Et annuse kohandamise vajadus erines interindividuaalselt suurel määral, on pärast karvediloolravi alustamist soovitatav hoolikalt jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni ja kohandada tsüklosporiini annust selle järgi.

Amiodaroon. Südamepuudulikkusega patsientidel vähendas amiodaroon S-karvedilooli kliirensit tõenäolistel CYP2C inhibeerimise tõttu. Keskmise R-karvedilooli plasmakontsentratsioon ei olnud muutunud. Seetõttu esineb võimalik risk suuremaks β -blokaadiks, mida põhjustab S-karvedilooli plasmakontsentratsiooni suurenemine.

Fluoksetiin. 10 südamepuudulikkusega patsiendi randomiseeritud ristuvast uuringus põhjustas tugeva CYP2D6 inhibiitori fluoksetiini samaaegne manustamine stereoselektiivse karvedilooli metabolismi inhibeerimise koos 77% suurenemisega keskmises R(+) enantiomeeri AUC-s. Kuid ravirühmade vahel ei täheldatud kõrvaltoimetes, vererõhus ega südame löögisageduses erinevusi.

Farmakodünaamilised koostoimed

Insuliin või suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid: β -blokeerivate omadustega ravimid võivad tugevdada insuliini ja suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite veresuhkru sisaldust vähendavat toimet. Hüpopglükeemia nähud (eriti tahhükardia) võivad olla varjatud või alla surutud. Insuliini või suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid võtvatel patsientidel on seetõttu soovitatav regulaarselt kontrollida glükoosi taset veres.

Katehhoolamiine ammendavad ravimid. Patsiente, kes võtavad nii β -blokeerivate omadustega ravimeid kui ka ravimeid, mis võivad vähendada katehhoolamiinide sisaldust (nt reserpiini ja monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid), tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni ja/või raske bradükardia nähtude suhtes.

Digoksiin. β -blokaatorite ja digoksiini kombineerimine võib põhjustada aditiivset atrioventikulaarse (AV) juhteaia pikenemist.

Verapamiil, diltiaseem, amiodaroon või teised arütmiavastased ravimid. Kombinatsioonis karvedilooliga võib suurendada risk AV juhtehäirete tekkeks (vt lõik 4.4).

Klonidiin. Klonidiini samaaegne manustamine β -blokeerivate omadustega ravimitega võib tugevdada vererõhku langetavat ja südame löögisagedust vähendavat toimet. Kui on tarvis lõpetada samaaegne ravi β -blokeerivate omadustega ravimite ja klonidiiniga, tuleb kõigepealt ära jätta β -blokaator. Seejärel võib mitu päeva hiljem lõpetada klonidiinravi, vähendades annust järk-järgult.

Kaltsiumikanali blokaatorid (vt lõik 4.4: Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Karvedilooli manustamisel koos diltiaseemiga on üksikjuhtudel täheldatud juhtivushäireid (harva koos hemodünaamika kahjustusega). Sarnaselt teistele β -blokeerivate omadustega ravimitele on soovitatav jälgida EKG ja vererõhku, kui karvedilooli manustatakse suukaudselt koos verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega.

Antihüpertensiivsed ravimid. Nagu teiste β -blokeeriva toimega ravimite puhul, võib ka karvedilool tugevdada teiste samal ajal manustatavate ravimite toimet, millel on antihüpertensiivne toime (nt α_1 -retseptorite antagonistid) või mille kõrvaltoimete profiili kuulub hüpotensioon.

Anesteetilised ained. Anesteesia ajal tuleb pöörata suurt tähelepanu karvedilooli ja anesteetikumide vahelisele sünergilisele negatiivsele inotroopsele ja hüpotensiivsele toimele.

MSPVA-d. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) samaaegne kasutamine β -blokaatoritega võib põhjustada vererõhu tõusu ja halvemat kontrolli vererõhu üle.

β -agonistlikud bronhodilataatorid. Mitteselektiivsetel β -blokaatoritel on vastupidine mõju β -agonistlikele bronhodilataatoritele. Soovitatav on patsiendi hoolikas jälgimine

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Karvedilooli kasutamise kohta rasedatel naistel puudub adekvaatne kliiniline kogemus.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata.

Karvedilooli ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui võimalik kasu kaalub üles potentsiaalsed riskid.

β -blokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mille tagajärjeks võivad olla intrauteriinne loote surm, ebaküpse lapse sünd või enneaegne sünnitus. Peale selle võivad lootel või vastündinul avalduda kõrvaltoimed (eriti hüpotükeemia ja bradükardia). Sünnitusjärgsel perioodil võib vastündinul olla suurem risk südame ja kopsude tüsistuste tekkeks. Karvedilooli teratogeensus ei ole loomkatsetes olulist tõestust leidnud (vt ka lõik 5.3).

Loomkatsetes on tõestatud, et karvedilool või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. On teadmata, kas karvedilool eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine karvedilooli manustamise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Karvedilooli toime kohta patsiendi autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Reaktsioonide interindividuaalse erinevuse tõttu (nt pearinglus, väsimus) võib autojuhtumise, masinate käsitlemise või ilma kindla toetuspinnata töötamise võime olla kahjustunud. See kehtib eriti ravi alustamisel, pärast annuse suurendamist, ravimi vahetamisel ja kombinatsioonis alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

(a) Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole annusest sõltuv, erandiks on pearinglus, nägemishäired ja bradükardia.

(b) Kõrvaltoimete loetelu tabel

Risk karvedilooli enamiku kõrvaltoimete tekkeks on kõigi näidustuste puhul sarnane. Erandid on kirjeldatud alalõigus (c).

Esinemissageduse kategooriad on järgmised:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: bronhiit, kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia

Harv: trombotsütopeenia

Väga harv: leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkus (allergiline reaktsioon)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kehakaalu suurenemine, hüperkolesteroleemia, vere glükeemilise kontrolli kahjustus (hüperglükeemia, hüpoglükeemia) olemasoleva suhkurtõvega patsientidel

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, meeleolu langus

Aeg-ajalt: unehäired

Närvisüsteemi häired

Väga sage: pearinglus, peavalu

Aeg-ajalt: presüünkoop, süünkoop, paresteesia

Silma kahjustused

Sage: nägemiskahjustus, vähenenud pisaravool (kuivsilmsus), silma ärritus

Südame häired

Väga sage: südamepuudulikkus

Sage: bradükardia, turse, hüpertensioon, vedelikupeetus

Aeg-ajalt: atrioventrikulaarne blokaad, stenokardia

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpotensioon

Sage: ortostaatiline hüpotensioon, perifeerse vereringe häired (külma jäsemed, perifeerne vaskulaarne haigus, vahelduva lonkamise ja Raynaud' fenomeni halvenemine)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: düspnoe, kopsuturse, astma eelsoodumusega patsientidel

Harv: ninakinnisus

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:alaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) sisalduse suurenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nahareaktsioonid (nt allergiline eksanteem, dermatiit, nõgestõbi, kihelus, psoriaatilised ja lameda lihheni taolised nahakahjustused), alopeetsia

Väga harv: tõsised kutaansed kõrvaltoimed (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüs)

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused

Sage: valu jäsemetes

Neerude ja kuseteede häired

Sage: neerupuudulikkus ja neerufunktsiooni kõrvalekalded difuusse vaskulaarse haigusega ja/või olemasoleva neerupuudulikkusega patsientidel, urineerimishäired

Väga harv: uriinipidamatus naistel

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus (kurnatus)

Sage: valu

(c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pearinglus, minestus, peavalu ja astenia on tavaliselt kerged ja esinevad tõenäolisemalt ravi alguses. Südame paispuudulikkusega patsientidel võib karvedilooli annuse suurendamise ajal esineda südamepuudulikkuse halvenemine ja vedelikupeetus (vt lõik 4.4).

Nii platseebo- kui karvediloolravi saanud patsientidel on sageli teatatud kõrvaltoimeks südamepuudulikkus (ägeda südameinfarkti järgse vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel vastavalt 14,5% ja 15,4%).

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on madal vererõhk, südame isheemiatõbi ja difuusse vaskulaarne haigus ja/või olemasolev neerupuudulikkus, on karvediloolravi ajal täheldatud neerufunktsiooni pöördumat halvenemist (vt lõik 4.4).

Beeta-adrenergiliste retseptorite blokaatorid võivad ravimiklassile omaselt põhjustada latentse diabeedi avaldumist, avaldunud diabeedi süvenemist ja veresuhkru väärtuse regulatsiooni pärssimist. Karvedilool võib naistel põhjustada uriinipidamatust, mis laheneb pärast ravi katkestamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Üleannustamine võib esile kutsuda rasket hüpotensiooni, bradükardiat, südamepuudulikkust, kardiogeenet šokki ja südameseiskumist. Samuti võib tekkida hingamishäireid, bronhospasm, oksendamine, teadvushäired ja krambid.

Ravi

Lisaks tavalistele raviprotseduuridele tuleb jälgida ja korrigeerida elulisi näitajaid, tehes seda vajadusel intensiivravi tingimustes.

Kui vatsakeste funktsiooni toetamiseks on soovitatav intravenoosne glükagooni manustamine või sümpatomimeetikumid (dobutamiin, isoprenaliin), võib liigse bradükardia raviks kasutada atropiini. Kui nõutav on positiivne inotroopne toime, tuleb kaaluda fosfodiesteraasi inhibiitori (PDE) kasutamist. Kui intoksikatsiooni profiilis domineerib perifeerne vasodilatatsioon, tuleb pideva vereringe jälgimise all manustada norfenefriini või noradrenaliini. Ravimresistentse bradükardia korral tuleb alustada ravi südamestimulaatoriga.

Bronhospasmi raviks tuleb manustada β -sümpatomimeetikume (aerosoolina või intravenoosselt) või aminofüllüüni aeglase intravenoosse süste või infusioonina. Krampide korral on soovitatav diasepaami või klonasepaami aeglane intravenoosne süste.

Raske üleannustamise korral, kui esinevad šoki sümptomid, tuleb toetavat ravi jätkata piisavalt pika aja jooksul, st kuni patsiendi seisund on stabiliseerunud, kuna oodata on eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist ja karvedilooli ümberjaotumist sügavamatest depoodest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa- ja beetablokaatorid.

ATC kood: C07AG02

Karvedilool on antioksidatiivsete omadustega vasodilatoorne mitteselektiivne β -blokaator. Vasodilatatsioon saavutatakse peamiselt valikulise α_1 -retseptorite blokaadi kaudu. Karvedilool vähendab vasodilatatsiooni abil veresoonte perifeerset vastupanu ning pidurdab β -blokaadi abil reniini-angiotensiini süsteemi. Reniini aktiivsus plasmas väheneb ja vedelikupeetust esineb harva.

Karvedilool ei oma sisemist sümpatomimeetilist aktiivsust (ISA). Nagu ka propranolool, omab ta membraani stabiliseerivaid omadusi.

Karvedilool on kahe stereoisomeeri sugulane. Loomudelites avastati mõlemal enantiomeeril α -adrenergilisi retseptoreid blokeeriv aktiivsus. Valikuline β_1 - ja β_2 -adrenoretseptorite blokeerimine omistatakse peamiselt S(-)enantiomeerile.

Karvedilool on tugev antioksidant ja hapniku vabade radikaalide väljaviija. Karvedilooli ja tema metaboliitide antioksidatiivseid omadusi on tõestatud *in vitro* ja *in vivo* loomuuringutes ning *in vitro* hulgas inimese rakutüüpides. Kliinilised uuringud on näidanud, et karvedilooli abil saavutatava vasodilatatsiooni ja β -blokaadi tulemuseks on järgmised toimed patsientidel. Hüpertensiivsetel patsientidel ei ole vererõhu alanemine seotud samaaegse perifeerse vastupanu suurenemisega, nagu on tuvastatud puhaste β -blokaatorite korral. Südame löögisagedus väheneb veidi. Neeruvereringe ja neerufunktsioon jäävad normaalseks, nagu ka perifeerne vereringe, mistõttu jäsemete külmust, mida esineb β -blokaatorite korral sageli, on selle ravimiga täheldatud harva. Hüpertensiivsetel patsientidel tõstab karvedilool norepinefriini kontsentratsiooni plasmas.

Stenokardiaga patsientide pikaajalises ravis on täheldatud, et karvedilool omab isheemiavastast toimet ning vähendab valu. Hemodünaamika uuringud on näidanud, et karvedilool vähendab ventrikulaarset eel- ja järelkoormust. Vasaku vatsakese funktsioonihäire või kongestiivse/omandatud südamepuudulikkusega patsientidel omab karvedilool soodsat toimet hemodünaamikale ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile ning dimensioonidele. Südamepuudulikkusega patsientidel vähendab karvedilool suremust ja kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimise vajadust.

Karvedilool ei oma negatiivset toimet lipiidide ega elektrolüütide profiilile seerumis. HDL (suure tihedusega lipoproteiinide) ja LDL (väikse tihedusega lipoproteiinide) suhe jääb normaalseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldkirjeldus. Suu kaudu manustatud karvedilooli absoluutne biosaadavus on ligikaudu 25%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Annus ja plasmakontsentratsioon on omavahelises lineaarses seoses. Patsientidel, kellel debrisoквиинi hüdroksüülitakse aeglaselt, on karvedilooli kontsentratsioon plasmas kuni 2...3 korda suurem kui debrisoквиинi kiiretel metaboliseerijatel. Toit ei mõjuta biosaadavust, ehkki maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub hiljem. Karvedilool on ülimalt lipofiilne ühend. Ligikaudu 98...99% karvediloolist seondub plasmavalkudega. Aine jaotusruumala on ligikaudu 2 l/kg ning maksatsirroosi põdevatel patsientidel suurem. Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub esmasel maksapassaažil ligikaudu 60...75% ravimist.

Karvedilooli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 6...10 tundi. Plasma kliirens on ligikaudu 590 ml/min. Eliminatsioon toimub peamiselt sapi kaudu. Karvedilool eritub eeskätt väljaheitega. Väike osa elimineerub metaboliitidena neerude kaudu.

Karvedilool metaboliseerub ulatuslikult erinevateks metaboliitideks, mis elimineeruvad peamiselt sapi kaudu. Karvedilool metaboliseerub maksas peamiselt aromaatses tuuma oksüdeerumise ja glükuroniseerumise teel. Desmetüülmisest ja hüdroksüülmisest fenooli tuumal tekib kolm β -retseptoreid blokeeriva aktiivsusega aktiivset metaboliiti. Neil aktiivsetel metaboliitidel on nõrgem vasodilatoorne toime kui karvediloolil. Prekliinilistest uuringutest lähtuvalt on 4'-hüdroksüfenoolmetaboliidil 13 korda tugevam β -retseptoreid blokeeriv aktiivsus kui karvediloolil. Kuid inimesel on metaboliidi kontsentratsioon ligikaudu 10 korda väiksem kui karvedilooli kontsentratsioon. Karvedilooli kaks hüdroksükarbasoolmetaboliiti on ülimalt tugevad antioksidandid, mille tugevus on 30...80 korda suurem kui karvediloolil.

Omadused patsientidest olenevalt. Vanus mõjustab karvedilooli farmakokineetikat. Eakatel on karvediloolisisaldus plasmas ligikaudu 50% suurem kui noortel. Maksatsirroosiga patsiente vaatlavas uuringus oli karvedilooli biosaadavus neli korda suurem ja maksimaalne sisaldus plasmas viis korda suurem kui tervetel. Mõnel hüpertooniatõvega patsiendil, kellel kaasnes mõõdukas (kreatiniini kliirens 20...30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens <20 ml/min) neerupuudulikkus, täheldati ligikaudu 40...55% suuremaid karvedilooli kontsentratsioone plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Tulemused olid siiski suurel määral varieeruvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja hiirtega läbi viidud uuringud karvedilooli annustega 75 mg/kg ja 200 mg/kg (38...100-kordne inimese maksimaalne ööpäevane annus) ei näidanud mingit kantserogeenset potentsiaali.

Imetajatel või teistel loomadel *in vitro* või *in vivo* läbiviidud uuringutes ei tuvastatud karvediloolil mingeid mutageenseid toimeid.

Karvedilooli suurte annuste manustamisel tiinetele rottidele (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 -kordne inimese maksimaalne ööpäevane annus) täheldati kõrvaltoimeid tiinusele ja viljakusele. Annustes ≥ 60 mg/kg (≥ 30 -kordne inimese maksimaalne ööpäevane annus) täheldati loote füüsilise kasvu ja arengu peetust. Täheldati embrüotoksilisust (suremuse tõus pärast embrüo implantatsiooni), kuid annustel 200 mg/kg rottidel ja 75 mg/kg küülikutel (38...100-kordne inimese maksimaalne ööpäevane annus) ei täheldatud deformatsioone.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Povidoon K30

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Värvained:

6,25 mg: kollane raudoksiid (E172)

12,5 mg: punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Polüetüleenist purk

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpurgis, valguse eest kaitstult.

Blister

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida blisterid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenist (PE-HD) purgid või Al/PVC blisterid: 30, 50, 60 või 100 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG

Industriestrasse 25

83607 Holzkirchen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

CarvedilolHEXAL 6,25 mg - 417103

CarvedilolHEXAL 12,5 mg - 417303

CarvedilolHEXAL 25 mg - 417203

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8.08.2003/28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014