

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Coryol 6,25 mg, tabletid
Coryol 12,5 mg, tabletid
Coryol 25 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

6,25 mg: üks tablett sisaldab 6,25 mg karvedilooli.
12,5 mg: üks tablett sisaldab 12,5 mg karvedilooli.
25 mg: üks tablett sisaldab 25 mg karvedilooli.

INN. *Carvedilolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

	6,25 mg tablett	12,5 mg tablett	25 mg tablett
laktoos	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
sahharoos	5 mg	10 mg	60 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Välimus:

6,25 mg tablett: Ovaalne, kergelt kaksikkumer, valge tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja vastasküljel märgistus "S2".
12,5 mg tablett: Ovaalne, kergelt kaksikkumer, valge tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja vastasküljel märgistus "S3".
25 mg tablett: Ümmargune, kergelt kaksikkumer, valge, längus servadega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Essentsiaalne hüpertensioon

Karvedilooli võib hüpertensiooni raviks kasutada üksi või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega, eeskätt tiasiidirühma diureetikumidega. Soovitav on ravimit annustada üks kord ööpäevas, kuid maksimaalne soovitatav ühekordne annus on 25 mg ja maksimaalne soovitatav

ööpäevane annus 50 mg.

Täiskasvanud

Soovitav algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas kahe päeva vältel. Seejärel jätkub ravi annusega 25 mg ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi järk-järgult, kahenädalaste või pikemate intervallidega suurendada.

Eakad patsiendid

Soovitav algannus hüpertensiooni korral on 12,5 mg üks kord ööpäevas, mis võib olla piisav ka edasiseks raviks. Kui selle annuse kasutamisel ei ole ravitoime küllaldane, võib annust edaspidi järk-järgult, kahenädalaste või pikemate intervallidega suurendada.

Krooniline stabiilne stenokardia

Soovitav on ravimit annustada kaks korda ööpäevas.

Täiskasvanud

Soovitav algannus esimesel kahel ravipäeval on 12,5 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel jätkub ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas.

Eakad patsiendid

Soovitav algannus esimesel kahel ravipäeval on 12,5 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel jätkub ravi annusega 25 mg kaks korda ööpäevas, mis on ka maksimaalne soovitatav ööpäevane annus.

Südamepuudulikkus

Karvedilooli võib kasutada mõõduka kuni raske südamepuudulikkuse korral osana tavapärasest põhiravist koos diureetikumide, AKE inhibiitorite, südameglükosiidide ja/või vasodilataatoritega. Patsient peab olema kliiniliselt stabiilne (ei tohi olla NYHA-klassi muutusi ega südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi) ning põhiravi peab olema stabiilne vähemalt 4 nädala jooksul enne karvediloolravi algust. Lisaks sellele peab patsiendil olema vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus ning südame löögisagedus peab olema üle 50 löögi minutis ja süstoolne vererõhk üle 85 mmHg (vt lõik 4.3).

Algannus on 3,125 mg kaks korda ööpäevas, mida manustatakse kahe nädala jooksul. Kui see annus on hästi talutav, võib karvedilooli annust kahenädalaste või pikemate intervallidega vähehaaval suurendada, algul kuni annuseni 6,25 mg kaks korda ööpäevas, siis kuni annuseni 12,5 mg kaks korda ööpäevas ning seejärel kuni annuseni 25 mg kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse suurendada kõrgeima tasemeni, mis on patsiendile talutav.

Kui südamepuudulikkus ei ole raske, on maksimaalne soovitatav annus alla 85 kg kaaluvatel patsientidel 25 mg kaks korda ööpäevas ning üle 85 kg kaaluvatel patsientidel 50 mg kaks korda ööpäevas. Annuse suurendamine 50 mg-ni kaks korda ööpäevas peab toimuma ettevaatusega ning hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Ravi algul või annuse suurendamisel võib eriti raske südamepuudulikkusega ja/või suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel esineda südamepuudulikkuse sümptomite ajutine halvenemine. Tavaliselt ei ole seetõttu ravi katkestamine vajalik, kuid teisest küljest ei tohi ka annuseid rohkem suurendada. Pärast ravi alustamist ja igakordset annuse suurendamist peab arst/kardioloog patsienti vähemalt 2 tunni jooksul jälgima. Enne igakordset annuse suurendamist peab patsiendi läbi vaatama, et avastada võimalikke südamepuudulikkuse halvenemisele või liigsele vasodilatatsioonile viitavaid sümptomeid (hinnatakse näiteks neerufunktsiooni, kehamassi, vererõhku, südame löögisagedust ja südame rütmi). Südamepuudulikkuse halvenemise või vedelikupeetuse korral suurendatakse diureetikumi annust ning karvedilooli annuse suurendamist lükatakse edasi, kuni patsiendi seisund on stabiliseerunud. Bradükardia tekkimisel või atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisel tuleb esmalt monitoorida digoksiini taset. Mõnikord võib olla vajalik ka karvedilooli annuse vähendamine või isegi ravimi kasutamise ajutine katkestamine. Isegi sellistel juhtudel võib tihti karvedilooli annuse tiitrimist

hiljem edukalt jätkata.

Insuliin-sõltumatu diabeedi või insuliinsõltuva diabeedi korral tuleb annuse tiitrimise ajal regulaarselt hinnata neerufunktsiooni, trombotsüütide arvu ja ka glükoositaset. Pärast annuse tiitrimise lõpetamist võib monitoorimiste sagedust vähendada.

Kui karvedilooli kasutamine katkestatakse rohkem kui kaheks nädalaks, tuleb ravi uuesti alustada annusega 3,125 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel suurendatakse annust vähehaaval vastavalt eespool toodud soovitudele.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Annused määratakse igale patsiendile individuaalselt, kuid farmakokineetiliste näitajate põhjal otsustades ei ole karvedilooli annustamiskeemi kohandamine neerupuudulikkusega patsientidel vajalik.

Mõõduka maksakahjustusega patsiendid

Annuste kohandamine võib olla vajalik.

Lapsed

Karvedilooli ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks määratud. Ohutuse ja efektiivsuse kohta nendel patsientidel on andmeid ebapiisavalt.

Eakad patsiendid

Eakad patsiendid võivad karvedilooli toimete suhtes olla tundlikumad, seetõttu tuleb neid hoolikamalt jälgida.

Sarnaselt teistele beetablokaatoritele ja eeskätt just nende kasutamisele koronaartõvega patsientidel, tuleb ravi karvedilooliga katkestada järk-järgult (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta koos piisava koguse vedelikuga. Tablette ei ole vaja manustada koos toiduga. Südamepuudulikkusega patsientidel on siiski soovitatav võtta karvedilooli koos toiduga, mis aeglustab toimeaine imendumist ning vähendab seega ortostaatilise hüpotensiooni ohtu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus karvedilooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ebastabiilne/dekompenseeritud südamepuudulikkus.
- NYHA klassifikatsiooni järgi IV klassi kuuluv südamepuudulikkus, mille tõttu on vajalik intravenoosne inotroopne ravi.
- Obstruktiivne hingamisteede haigus.
- Anamneesis bronhospasm või astma.
- Kliiniliselt märkimisväärne maksafunktsiooni häire.
- II ja III astme AV blokaad (välja arvatud püsiva südamestimulaatori olemasolul).
- Raske bradükardia (<50 lööki/min).
- Siinussündroom (sh sinuatriaablokaad).
- Kardiogeenne šokk.
- Raske hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 85 mmHg).
- Prinzmetali stenokardia.
- Ravimata feokromotsütoom.
- Metaboolne atsidoos.
- Rasked perifeerse arteriaalse vereringe häired.
- Samaaegne intravenoosne ravi verapamiili või diltiaseemiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Krooniline südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientidel võib Coryol annuste tõstmine põhjustada südamepuudulikkuse süvenemist või vedelikupeetust. Vastavate sümptomite tekkimisel tuleb diureetikumide annuseid tõsta ning Coryol'i annused ei ole soovitatav suurendada enne stabiilse seisundi saavutamist. Mõnikord võib olla vajalik Coryol annuste vähendamine või harvadel juhtudel ravi ajutine katkestamine. Sellised muutused ei välista Coryol annuste edukat tõstmist edaspidi.

Coryol'i tuleb manustada ettevaatusega kombinatsioonis digitaalsete glükosiididega kuna mõlemad ravimid võivad aeglustada AV ülejuhtega (vt lõik 4.5).

Neerufunktsioon südame paispuudulikkuse korral

Kroonilisele südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb madal vererõhk (süstoolne vererõhk <100 mmHg), südame isheemiatõbi ja difuusne vaskulaarne haigus ja/või eelnev neerupuudulikkus, on karvediloolravi ajal täheldatud pöörduvat neerufunktsiooni halvenemist. Selliste riskifaktorite esinemisel kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel tuleb Coryol annuste tõstmise ajal jälgida neerufunktsiooni ja neerupuudulikkuse süvenemise korral vähendada annuseid või katkestada ravi.

Ägeda müokardi infarkti järgne vasaku vatsakese düsfunktsioon

Enne karvedilooliga ravi alustamist peab patsient olema kliiniliselt stabiilne ja saanud vähemalt 48 eelneva tunni jooksul AKE-inhibiitorit ning AKE-inhibiitori annus peab olema olnud viimased 24 tundi stabiilne.

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

Bronhospastilise komponendiga kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, kes ei kasuta suukaudseid või inhaleeritavaid ravimeid, tuleb karvedilooli kasutada ettevaatusega ja ainult juhul, kui oodatav kasu ületab ravimi kasutamisega seotud potentsiaalse ohu. Bronhospastiliste reaktsioonidele kalduvatel patsientidel võib võimaliku hingamisteede resistentsuse suurenemise tõttu tekkida respiratoorne distress. Karvediloolravi algfaasis ja annuse tiitrimisel peab patsiente hoolikalt jälgima ning mistahes bronhospasmi ilmingul tuleb vähendada kasutatavat karvedilooli annust.

Diabeet

Coryol'i manustamisel diabeetikutele tuleb rakendada ettevaatlikkust sest see võib maskeerida või vähendada ägeda hüpoglükeemia varaseid nähtusid. Insuliinsõltuva diabeediga patsientide puhul eelistatakse üldiselt beetablokaatoritele alternatiivset ravi. Kroonilise südamepuudulikkusega diabeetikutele patsientidel võib Coryol põhjustada veresuhkru kontrolli halvenemist. Seetõttu tuleb diabeetikutel Coryol-ravi alustamisel või annuste tõstmisel regulaarselt jälgida vere glükoosisisaldust ja vajadusel korrigeerida hüpoglükeemilist ravi (vt lõik 4.5). Peale pikaajalist paastu tuleb samuti jälgida vere glükoosisisaldust.

Perifeerne vaskulaarne haigus

Perifeerse vaskulaarse haigusega patsientidel tuleb Coryol'i kasutada ettevaatusega, kuna beetablokaatorid võivad esile kutsuda või süvendada arteriaalse puudulikkuse sümptomeid.

Raynaud sündroom

Coryol'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes kannatavad perifeersete vereringehäirete all (Raynaud sündroom) kuna sümptomid võivad süveneda.

Türeotoksikoos

Coryol võib maskeerida türeotoksikoosi sümptomeid.

Anesteesia ja suured operatsioonid

Karvedilooli ja anesteetikumide sünergilise negatiivse inotroopse toime tõttu tuleb üldkirurgilistel patsientidel rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine tsimetidiiniga

Tsimetidiini samal ajal manustades tuleb olla eriti ettevaatlik, sest karvedilooli toime võib tugevneda

(vt lõik 4.5)

Bradükardia

Coryol võib põhjustada bradükardiat. Südame löögisageduse langemisel alla 55 löögi/min tuleb Coryol'i annust vähendada.

Esimese astme südameblokaad

Kuna karvediloolil esineb negatiivne dromotroopne toime, tuleb seda I astme südameblokaadiga patsientidel kasutada ettevaatusega.

Ülitundlikkus

Tuleb olla tähelepanelik Coryol'i 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

Patsientidele, kellel on anamneesis beetablokaatorraviga seotud psoriaas, tuleb anda Coryol'i ainult peale riski-kasu suhte hindamist.

Samaaegne kasutamine debrisooviiniga

Patsiente, kellel debrisooviin metaboliseerub aeglaselt, tuleb ravi algul hoolikalt jälgida.

Samaaegne kasutamine kaltsiumikanali blokaatoritega

Samaaegsel kaltsiumikanali blokaatorite, nagu verapamiili või diltiaseemi, või teiste antiarütmikumide kasutamisel, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi vererõhku ja EKG-d (vt lõik 4.5).

Feokromotsütoom

Feokromotsütoomiga patsientidele tuleb enne ravi alustamist beetablokaatoriga manustada alfablokeerivaid aineid. Kuigi karvediloolil on nii alfa- kui beetablokeerivad farmakoloogilised toimed, puudub kogemus kasutamise kohta selle seisundiga patsientidel. Seetõttu tuleb Coryol'i manustamisel feokromotsütoomi kahtlusega patsientidele rakendada ettevaatust.

Prinzmetal'i stenokardia

Mitteselektiivsed beetablokeeriva toimega ained võivad Prinzmetal'i stenokardiaga patsientidel põhjustada valu rinnus. Karvedilooli kasutamise kogemus nendel patsientidel puudub, kuid Coryol'i alfa-blokeerivad omadused võivad selliseid sümptomeid ära hoida. Siiski tuleb Coryol'i kasutamisel Prinzmetal'i stenokardia kahtlusega patsientidele rakendada ettevaatust.

Kontaktläätsed

Kontaktläätsede kandjaid tuleb hoiatada võimalikust pisaravedeliku produktsiooni vähenemisest.

Ärajätusündroom

Karvediloolravi ei tohi lõpetada järsult, eriti patsientidel, kes kannatavad südame isheemiatõve all. Karvedilooli ära jätmine peab olema järk-järguline (2 nädalase perioodi jooksul).

Laktoos

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

Sahharoos

Ravim sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Karvedilool on P-glükoproteiini substraat ja inhibiitor. Seetõttu võib koos karvedilooliga koosmanustades P-glükoproteiini poolt transporditavate ravimite biosaadavus suurened. Samuti võivad P-glükoproteiini indutseerijad või inhibiitorid mõjutada karvedilooli biosaadavust.

CYP2D6 ja CYP2C9 inhibiitorid ja indutseerijad võivad stereoselektiivselt mõjutada karvedilooli süsteemset ja/või presüsteemset metabolismi, mille tulemusena R ja S-karvedilooli plasmakontsentratsioon võib tõusta või langeda. Mõned näited, mida on täheldatud patsientidel või tervetel vabatahtlikel, on kirjeldatud allpool, kuid see nimekiri ei ole täielik.

Digoksiin: Digoksiini ja karvedilooli samaaegsel manustamisel suurenes digoksiini kontsentratsioon ligikaudu 15%. Nii digoksiin kui karvedilool aeglustavad AV ülejuhteaega. Karvediloolravi alustamisel, annuse muutmisel või ravi lõpetamisel on soovitatav jälgida sagedamini digoksiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Maksa ainevahetuse indutseerijad ja inhibiitorid:

Rifampitsiin: 12-l tervel vabatahtlikul läbiviidud uuringus vähendas rifampitsiin karvedilooli plasmakontsentratsiooni ligikaudu 70%, kõige tõenäolisemalt vähendades karvedilooli imendumist seedetraktist P-glükoproteiini induktsiooni tõttu

Tsimetidiin: suurendas AUC-d ligikaudu 30% võrra, kuid C_{max} ei muutunud.

Patsientidel, kes saavad segafunktsiooniga oksüdaasi indutseerijaid nagu rifampitsiin, võib olla nõutav ettevaatus, kuna karvedilooli tase seerumis võib väheneda; segafunktsiooniga oksüdaasi inhibiitorite, nt tsimetidiini korral võib karvedilooli tase seerumis suurened.

Kuna tsimetidiini toime karvedilooli tasemele on suhteliselt väike, on kliinilise tähtsusega koostoimete tõenäosus siiski minimaalne.

Tsüklosporiin: Neeru- ja südamesiirdamise patsientidel läbiviidud kahes uuringus täheldati, et suukaudset tsüklosporiini tarvitavatel patsientidel tõusis pärast karvedilooliga ravi alustamist tsüklosporiini plasmakontsentratsioon. Ligikaudu 30%-l patsientidest tuli tsüklosporiini terapeutiliste vahemike säilitamiseks tsüklosporiini annust vähendada, ülejäänutel ei olnud annuste muutmine vajalik. Nendel patsientidel langetati tsüklosporiini annuseid keskmiselt 20%. Kuna annuste kohandamise vajadus erines interindividuaalselt suurel määral, soovitatakse karvedilool-ravi alustamise järgselt hoolikalt jälgida tsüklosporiini kontsentratsioone ja vajaduse korral tsüklosporiini annust korrigeerida.

Amiodaroon: Südamepuudulikkusega patsientidel vähendas amiodaroon S-karvedilooli kliirensit, tõenäoliselt CYP2C9 inhibeerimise tõttu. Keskmise R-karvedilooli plasmakontsentratsioon ei muutunud. Sellest tulenevalt on potentsiaalne risk suurenenud beetablokaadiks, mille põhjuseks on S-karvedilooli plasmakontsentratsiooni suurenemine.

Fluoksetiin: Randomiseeritud, ristuv uuringus 10-l südamepuudulikkusega patsiendil tõusis fluoksetiiniga, mis on tugev CYP2D6 inhibiitor, koos manustamisel stereoselektiivse karvedilooli metabolismi inhibeerimise tulemusel keskmine R (+) enantiomeeri kurvialune piirkond 77%. Siiski ei märgatud ravigruppide vahel erinevusi kõrvaltoimetes, vererõhus või südame löögisageduses.

Farmakodünaamilised koostoimed

Insuliin või suukaudsed hüperglükeemilised ravimid: Beetablokeerivate omadustega ravimid võivad tugevdada insuliini ja suukaudsete hüperglükeemiliste ravimite vere glükoosisisaldust alandavat toimet. Hüperglükeemia nähud võivad olla varjatud või nõrgenenud (peamiselt tahhükardia). Patsientidel, kes kasutavad insuliini või suukaudseid hüperglükeemilisi ravimeid on soovitatav vere glükoosisisaldust regulaarselt kontrollida.

Katehoolamiine siduvad ained: Patsiendid kes võtavad nii beetablokeerivate omadustega kui ka katehoolamiine siduvaid ravimeid (näiteks reserpiin ja monoamiini oksüdaasi inhibiitorid) tuleb

hoolikalt jälgida hüpotensiooni ja/või raske bradükardia nähtude suhtes.

Digoksiin: Beetablokaatorite ja digoksiini kombineeritud kasutamine võib lõppeda atrioventrikulaarse (AV) ülejuhteaja aditiivse pikenedamisega.

Verapamiil, diltiaseem, amiodaroon või teised antiarütmikumid: Kombinatsioonis karvedilooliga võib tõusta risk AV juhtehäirete tekkeks (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Karvedilooli ja suukaudse amiodarooni või I klassi antiarütmikumide kooskasutamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Amiodarooni võtvatel patsientidel on kohe pärast beetablokaatoriga ravi alustamist teatatud bradükardia, südameseiskuse ja vatsakeste virvenduse tekkest. Samaaegsel kasutamisel koos Ia või Ic klassi antiarütmikumidega on risk südamepuudulikkuse tekkeks.

Klonidiin: Klonidiini samaaegne manustamine beetablokeerivate omadustega ainetega võib potentseerida vererõhku langetavat ja südame löögisagedust vähendavat toimet. Kui on tarvis lõpetada samaaegne ravi beetablokeerivate omadustega ravimite ja klonidiiniga, tuleb kõigepealt ära jätta beetablokaator. Klonidiinravi võib seejärel ära jätta mõne päeva möödudes annuseid järk-järguliselt vähendades.

Kaltsiumikanali blokaatorid: Karvedilooli ja diltiaseemi samaaegsel kasutamisel on üksikutel juhtudel täheldatud erutusjuhte häireid (harva koos hemodünaamika kahjustusega). Sarnaselt teistele beetablokeerivate omadustega ravimitele on soovitatav jälgida EKG-d ja vererõhku kui karvedilooli maustatakse suukaudselt koos verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoritega (vt lõik 4.4).

Antihüpertensiivsed ravimid: Sarnaselt teistele beetablokeeriva toimega ravimitele võib karvedilool tugevdada teiste samaaegselt manustatavate ravimite toimet, millel on antihüpertensiivne toime (nt alfa1-retseptorite antagonistid) või mille kõrvaltoimete profiili kuulub hüpotensioon.

Anesteetikumid: Anesteesia ajal tuleb pöörata suurt tähelepanu karvedilooli ja anesteetikumide vahelisele sünergilisele negatiivsele inotroopsele ja hüpertensiivsele toimele (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

Dihüdropüridiiniid: Teatatud on südamepuudulikkuse ja raske hüpotensiooni juhtudest, mistõttu tuleb diüdropüridiini ja karvedilooli samaaegset manustamist teha hoolika järelvalve all.

MSPVA-d, östrogeenid ja kortikosteroidid: Karvedilooli antihüpertensiivne toime nõrgeneb vee ja naatriumi retentsiooni tõttu.

Nitraadid: Tõusnud hüpotensiivne toime.

Ergotamiin: Tugevneb vasokonstriktorine toime.

Neuromuskulaarsed blokaatorid: Tugevneb neuromuskulaarne blokeeriv toime.

Beetaagonistidest bronhodilataatorid: Mitte kardioselektiivsed beetablokaatorid toimivad beetaagonistides bronhodilataatoritel bronhodilateeriva toime vastu. Neid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puudub piisav kliiniline kogemus karvedilooli kasutamise kohta rasedatel naistel.

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

Karvedilooli tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu ravimist ületab võimalikud riskid.

Beetablokaatorid vähendavad platsenta perfusiooni, mille tagajärjeks võib olla loote intrauteriinne surm ja abort või enneaegne sünnitus. Lisaks sellele võivad lootel või vastsündinul avalduda kõrvaltoimed (eelkõige hüpoglükeemia ja bradükardia). Sünnitusjärgses perioodis võib esineda vastsündinul kõrgeenenud risk kardiaalsete ja pulmonaalsete tüsistuste tekkeks. Loomkatsetest pole ilmnenud olulisi tõendeid karvedilooli teratogeensuse kohta (vt ka lõik 5.3).

Imetamine

Loomkatsed näitasid, et karvedilool või tema metaboliidid erituvad piima. Pole teada kas karvedilool eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine karvedilooli kasutamise 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 peeringlus, väsimus) võib autojuhtimise, masinate käsitlemise või ilma kindla toetuspinnata töötamise võime olla kahjustunud. See kehtib eelkõige ravi alguses, pärast annuse suurendamist, ravimi muutmisel ja samaaegsel alkoholi tarvitamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

(a) Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole annusest sõltuv, erandjuhtumiteks on peeringlus, nägemishäired ja bradükardia.

(b) Kõrvaltoimete loetelu tabel

Karvedilooliga seotud enamike kõrvaltoimete risk on sarnane lühikõikide näidustuste puhul. Erandeid on kirjeldatud alasektsioonis (c).

Esinemissageduste kategooriad on järgnevad:

- 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 $< 1/10\ 000$
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid

- Sage: Bronhiit, pneumoonia, 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 tõus, hüperkolesteroleemia, vere glükeemilise kontrolli halvenemine (hüperglükeemia, hüpoglükeemia) olemasoleva suhkurtõvega patsientidel

Psühhiaatrilised häired

- Sage: Depressioon, meeleolu langus
- Aeg-ajalt: Unehäired

Närvisüsteemi häired

- Väga sage: Pearinguls, peavalu
- Aeg-ajalt: Presüünkoop, sünnkoop, paresteesia

Silma kahjustused

- Sage: Nägemishäired, vähenenud pisaraeritus (kuiv silm), silma ärritus

Südame häired

- Väga sage: Südamepuudulikkus
- Sage: Bradükardia, tursed (sh generaliseerunud, perifeersed, sõltuvad ja genitaalödeem, jalgade tursed), hüpervoleemia, vedelikupeetus
- Aeg-ajalt: Atrioventrikulaarblokaad, stenokardia

Vaskulaarsed häired

- Väga sage: Hüpotensioon
- Sage: Ortostaatiline hüpotensioon, perifeerse tsirkulatsiooni häired (külma jäsemed, perifeersete veresoonte haigus, vahelduva lonkamise ja Raynaud' sündroomi ägenemine)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

- Sage: Düspnoe, kopsuturse, astma eelsoodumusega patsientidel
- Harv: Ninakinnisus

Seedetrakti häired

- Sage: Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu
- Aeg-ajalt: Kõhukinnisus
- Harv: Suukuivus

Maksa ja sapiteede häired

- Väga harv: Alaniini aminotransferaasi (ALT), aspartaadi aminotransferaasi (AST) ja gamma-glutamüültransferaasi (GGT) tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Aeg-ajalt: Nahareaktsioonid (nt allergiline eksanteem, dermatiit, urtikaaria, pruuritus, psoriaatilise ja lameda lihheni sarnased nahakolded), alopeetsia
- Väga harv: Rasked nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

- Sage: Jäsemevalu

Neerude ja kuseteede häired

- Sage: Neerupuudulikkus ja neerufunktsiooni häired patsientidel, kellel esineb difuusne vaskulaarne haigus ja/või olemasolev neerupuudulikkus, urineerimishäire
- Väga harv: Kusepidamatus naistel

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

- Aeg-ajalt: Erektiilne düsfunktsioon

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Väga sage: Asteenia (väsimus)
- Sage: Valu

(c) *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

Pearinglus, süngoop, peavalu ja astenia on tavaliselt kerged ja esinevad tõenäolisemalt ravi alguses.

Karvedilooli annuste tõstmisel võib südame paispuudulikkusega patsientidel esineda südamepuudulikkuse halvenemine ja vedeliku retentsioon (vt lõik 4.4).

Südamepuudulikkus on sageli teatatud kõrvaltoime nii platseeboga kui karvedilooliga ravitud patsientidel (vastavalt 14,5% ja 15,4% patsientidest kellel on ägedale müokardiinfarktile järgnenud vasaku vatsakese düsfunktsioon).

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on madal vererõhk, südame isheemiatõbi, difuusne vaskulaarne haigus ja/või olemasolev neerupuudulikkus, on karvedilool ravi ajal täheldatud neerufunktsiooni pöörduvat halvenemist (vt lõik 4.4).

Beeta-adrenergiliste retseptorite blokaatorid võivad ravimiklassile omaselt põhjustada latentse diabeedi manifesteerumist, juba manifesteerunud diabeedi süvenemist ning vere glükoosisalduse regulatsiooni pärssimist.

Karvedilool võib põhjustada naistel kusepidamatust, mis laheneb ravi ärajätmisel.

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

Üleannustamisel võib esineda rasket hüpotensiooni, bradükardiat, südamepuudulikkust, kardiogeenset šokki ja südameseiskumist. Samuti võivad tekkida hingamishäired, bronhospasm, oksendamine, teadvushäired ja generaliseerunud krambid.

Ravi

Lisaks üldisele toetavale ravile tuleb jälgida ja korrigeerida elulisi näitajaid, tehes seda vajadusel intensiivravi osakonnas.

Atropiini (0,5...2 mg intravenoosselt) võib kasutada liigse bradükardia korral, samas kui vatsakeste funktsiooni toetamiseks on soovitatav intravenoosne glükagooni manustamine (algul 1...10 mg veeni, seejärel vajadusel aeglase infusioonina 2...5 mg tunnis) või sümpatomimeetikumid (dobutamiin, isoprenaliin, adrenaliin) vastavalt nende efektiivsusele ja patsiendi kehakaalule. Kui on nõutav positiivne inotropne toime, tuleb kaaluda fosfodieteraasi inhibiitoreid (PDE). Kui üleannustamise juhtivaks sümptomiks on perifeerne vasodilatatsioon, tuleb patsiendile manustada pideva vereringe jälgimise all noradrenaliini või etüülefriini. Kui on tegemist ravimresistentse bradükardiaga, tuleb paigaldada kardiostimulaator.

Bronhospasmi raviks tuleb manustada beeta-sümpatomimeetikume (aerosoolina või veenisiseselt) või võib manustada aminofüllüüni või teofüllüüni intravenoosselt aeglase injektsiooni või infusioonina. Krampide esinemisel on soovitatav manustada aeglase intravenoosse süstena diasepaami või klonasepaami.

Raske üleannuse korral, šoki sümptomite esinemisel, tuleb kirjeldatud toetusravi jätkata küllalt pika aja vältel, st kuni patsiendi seisukord stabiliseerub, seda eeldatava pikenenud eliminatsiooni poolväärtusaja ja karvedilooli jaotumise tõttu sügavamatest kihtidest. Antidoodi kasutamise kestus sõltub üleannustamise raskusest. Toetusravi peab kestma kuni patsiendi seisundi stabiliseerumiseni.

Karvedilool seondub ulatuslikult vereplasma valkudega ning ei ole seetõttu dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Alfa- ja beetablokaatorid.
ATC kood: C07AG02.

Toimemehhanism

Karvedilool on vasodilatoorne mitteselektiivne beetablokaator, mis vähendab selektiivse alfa₁-retseptorite blokaadi kaudu perifeerset vaskulaarset resistentsust ja pärsib mitteselektiivse beeta-retseptorite blokaadi kaudu reniini-angiotensiini süsteemi. Reniini aktiivsus vereplasmas väheneb, samas kui vedelikupeetust esineb harva.

Karvediloolil puudub sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus (ISA). Sarnaselt propranoloolile omab ka karvedilool membraane stabiliseerivaid omadusi.

Karvedilool on kahe stereoisomeeri ratseemiline segu. Loomuuringutes on mõlemal enantiomeeril leitud alfa-adrenergilisi retseptoreid blokeeriv aktiivsus. Mitteselektiivset beeta₁- ja beeta₂-adrenoretseptoreid blokeerivat toimet omistatakse peamiselt S(-)enantiomeerile.

Karvediloolil ja tema metaboliitidel on antioksidantsed omadused, mida on näidatud nii *in vitro* kui *in vivo* loomkatsetes ning *in vitro* mitmetel inimese rakutüüpidel.

Farmakodünaamilised toimed

Erinevalt puhaste beetablokaatorite toimest ei ole hüpertensiivsetel patsientidel vererõhu alanemine karvedilooli kasutamisel seotud samaaegse perifeerse resistentsuse suurenemisega. Südame löögisagedus väheneb veidi. Südame väljutusmaht jääb muutumatuks. Neerude verevool ja neerufunktsioon jäävad muutumatuks, samuti ei muutu perifeerne verevoolutus, mistõttu jäsemete jahedust, mis on sagedaseks nähuks puhaste beetablokaatorite kasutamisel, esineb karvedilooli kasutamisel harva. Hüpertensiivsetel patsientidel suurendab karvedilool norepinefriini kontsentratsiooni vereplasmas.

Stenokardiaga patsientide pikaajalise ravi käigus on leitud, et karvedilool omab antiisheemilist toimet ning leevendab valu. Hemodünaamika uuringutes on näidatud, et karvedilool vähendab vatsakeste eel- ja järelkoormust. Vasaku vatsakese düsfunktsiooni või südame paispuudulikkusega patsientidel omab karvedilool soodsat toimet hemodünaamikale ning vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile ja vatsakese mõõtmetele.

Karvedilool ei avalda negatiivset toimet vereseerumi lipiidi- ega elektrolüütide profiilile. HDL-i (kõrge tihedusega lipoproteiinide) ja LDL-i (madala tihedusega lipoproteiinide) suhe jääb normaalseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud karvedilooli absoluutne biosaadavus on ligikaudu 25%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon kujuneb ligikaudu 1 tund pärast manustamist. Manustatud annuse ja kujuneva plasmakontsentratsiooni vahel esineb lineaarne seos. Patsientidel, kelle organismis hüdroksüülitakse debrisokviini aeglaselt, on vereplasmas kujunev karvedilooli kontsentratsioon kuni 2...3 korda suurem kui debrisokviini kiiretel metaboliseerijatel. Toit ei mõjuta biosaadavust, kuid pikendab vereplasma maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aega.

Jaotumine

Karvedilool on äärmiselt lipofiilne substants. Ligikaudu 98...99% manustatud karvediloolist seondub vereplasma valkudega. Aine jaotusruumala on ligikaudu 2 l/kg. Pärast suukaudset manustamist

metaboliseerub esmasel maksapassaažil ligikaudu 60...75% manustatud ravimist.

Biotransformatsioon

Karvedilool metaboliseerub ulatuslikult mitmesugusteks metaboliitideks, mis elimineeruvad peamiselt sapiga. Karvedilool metaboliseerub maksas peamiselt aromaatses tuuma oksüdeerumise ja glükuroniseerumise teel. Fenoolringi desmetüülimise ja hüdroksüülimise tulemusel tekib kolm beetaretseptoreid blokeeriva toimega aktiivset metaboliiti. Võrreldes karvedilooliga on nende kolme metaboliidi vasodilatoorne toime nõrk. Prekliinilistest uuringutest lähtuvalt on 4'-hüdroksüfenoolmetaboliidi beetablokeeriv toime 13 korda tugevam kui karvediloolil. Inimesel on metaboliitide kontsentratsioonid aga ligikaudu 10 korda väiksemad kui karvedilooli kontsentratsioon. Karvedilooli kaks hüdroksükarbasoolmetaboliiti on väga tugevad antioksidandid – nende antioksidantne aktiivsus on 30...80 korda tugevam kui karvediloolil.

Eritumine

Karvedilooli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 6...10 tundi. Plasma kliirens on ligikaudu 590 ml/min. Eliminatsioon toimub peamiselt sapiga. Karvedilooli eritumine toimub peamiselt väljaheitega. Väike osa elimineerub ka metaboliitidena uriiniga.

Omadused erinevatel patsientidel

Eakad

Patsiendi vanus mõjutab karvedilooli farmakokineetikat. Eakatel patsientidel on karvedilooli tase vereplasmas ligikaudu 50% kõrgem kui noortel täiskasvanutel.

Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel teostatud uuringus oli karvedilooli biosaadavus neli korda suurem, aine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas viis korda kõrgem ning jaotusruumala kolm korda suurem kui tervetel.

Neerukahjustus

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel kaasnes mõõdukas (kreatiniini kliirens 20...30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens <20 ml/min) neerupuudulikkus, täheldati plasmas ligikaudu 40...55% võrra kõrgemat karvedilooli kontsentratsiooni kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Väärtuste varieeruvus oli aga väga suur.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja hiirtel teostatud uuringutes ei leitud karvedilooli annuste 75 mg/kg ja 200 mg/kg (see vastab 38...100-kordsele maksimaalsele ööpäevasele annusele inimestel) kasutamisel ravimil kantserogeenset toimet.

Imetajatel ja teistel loomadel *in vitro* või *in vivo* läbiviidud uuringutes ei tuvastatud karvediloolil mutageenset toimet.

Karvedilooli suurte annuste manustamisel tiinetele rottidele (≥ 200 mg/kg, mis vastab ≥ 100 -kordsele maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel) täheldati ravimist tingitud kõrvaltoimeid tiinusele ja viljakusele. Annustes ≥ 60 mg/kg (see vastab ≥ 30 -kordsele maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel) täheldati loote füüsilise kasvu ja arengu aeglustumist. Täheldati küll embrüotoksilist toimet (embrüo implantatsioonijärgse suremuse tõusu), kuid deformatsioone ei täheldatud rottidel 200 mg/kg annuste ja küülikutel 75 mg/kg suuruste annuste korral (see vastab 38...100-kordsele maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Laktoosmonohüdraat
Povidoon K25
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

PP-korgiga HDPE-pakend: hoida originaalmahutis.

Blisterpakend (OPA/Al/PVC-foolium-alumiiniumfoolium): hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PVC-foolium-alumiiniumfoolium) sisaldab 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 tabletti.

HDPE-pakend (PP-korgiga suletud, millesse on niiskust imava ainenä lisatud PE-pakendisse suletud silikageel) sisaldab 100 ja 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Coryol 6,25 mg, tabletid: 463305

Coryol 12,5 mg, tabletid: 463105

Coryol 25 mg, tabletid: 463005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014