

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carvedilol Hexal 6,25 mg, tabletter

Carvedilol Hexal 12,5 mg, tabletter

Carvedilol Hexal 25 mg, tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 6,25 mg karvedilol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 58,71 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 12,5 mg karvedilol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 52,73 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 25 mg karvedilol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 105,93 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

6,25 mg:

Gul, rund, konveks tablett med delestrek, merket C2 på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

12,5 mg:

Mørk rosa, rund, konveks tablett med delestrek, merket C3 på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

25 mg:

Hvit, rund, konveks tablett med delestrek, merket C4 på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon(er)

Karvedilol brukes hos voksne.

Essensiell hypertensjon.

Kronisk stabil angina pectoris.

Tilleggsbehandling ved moderat til alvorlig stabil hjertesvikt i kombinasjon med standardbehandling (for eksempel ACE-hemmere og diuretika med eller uten digitalis).

Merk (hvis brukt til behandling av kronisk hjertesvikt):

Karvedilolbehandling kan bare startes hvis pasienten har blitt stabilisert med konvensjonell grunnleggende behandling mot hjertesvikt, dvs. at doseringen av den eksisterende standardbehandlingen må ha vært stabil i minst fire uker før oppstart av behandling med karvedilol.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Carvedilol Hexal er tilgjengelig i 3 styrker: 6,25 mg, 12,5 mg og 25 mg.

Essensiell hypertensjon

Karvedilol kan brukes til behandling av hypertensjon alene eller i kombinasjon med andre antihypertensiva, særlig tiaziddiuretika. Dosering en gang daglig anbefales, selv om anbefalt maksimal enkeltdose er 25 mg og anbefalt maksimal daglig dose er 50 mg.

En daglig dose på 50 mg karvedilol må ikke overskrides.

Voksne: Anbefalt startdose er 12,5 mg en gang daglig i to dager. Deretter, fortsetter behandlingen med en dose på 25 mg/dag. Hvis nødvendig kan dosen økes ytterligere gradvis i intervaller på to uker eller sjeldnere.

Eldre: Den anbefalte startdosen ved hypertensjon er 12,5 mg en gang daglig, som også kan være tilstrekkelig som vedlikeholdsbehandling. Hvis den terapeutiske responsen er utilstrekkelig ved denne dosen kan man øke gradvis i intervaller på to uker eller sjeldnere.

Kronisk stabil angina pectoris

Voksne: Anbefalt startdose er 12,5 mg to ganger daglig i to dager. Deretter fortsettes behandlingen med en dose på 25 mg to ganger daglig. Hvis nødvendig kan dosen økes ytterligere gradvis i intervaller på to uker eller sjeldnere. Anbefalt maksimal dose er 100 mg i delte doser (to ganger daglig).

Eldre: Anbefalt startdose er 12,5 mg to ganger daglig i to dager. Deretter fortsettes behandlingen med en dose på 25 mg to ganger daglig, noe som er anbefalt maksimal daglig dose.

Hjertesvikt

Behandling av moderat til alvorlig hjertesvikt i tillegg til vanlig basis-behandling med diuretika, ACE hemmere, digitalis og /eller vasodilatorer. Pasienten bør være kliniske stabil (ingen forandring i NYHA-klasse, ingen hospitalisering grunnet hjertesvikt) og basisbehandlingen må være stabilisert i minst 4 uker før behandling. I tillegg bør pasienten ha redusert venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon og hjerterefrekvensen bør være > 50 slag pr. minutt og systolisk blodtrykk > 85 mm Hg (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Startdosen er 3,125 mg to ganger daglig i to uker. Hvis startdosen tolereres godt, kan karvediloldosen økes i intervaller på 2 uker eller sjeldnere, først opp til 6,25 mg to ganger daglig, så opp til 12,5 mg to ganger

daglig og så opp til 25 mg to ganger daglig. Det anbefales at dosen økes til det høyeste nivået som tolereres av pasienten.

Anbefalt maksimal dose er 25 mg gitt to ganger daglig til pasienter som veier mindre enn 85 kg og 50 mg to ganger daglig til pasienter som veier mer enn 85 kg forutsatt at hjertesvikten ikke er alvorlig. En doseøkning til 50 mg to ganger daglig bør gjøres forsiktig under nøye medisinsk tilsyn av pasienten.

I begynnelsen av behandlingen eller ved doseøkning kan man få forbigående forverring av symptomene på hjertesvikt, spesielt hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og/eller ved høye doser diuretikabehandling. Dette krever vanligvis ikke seponering av behandlingen, men dosen bør ikke økes. Pasienten bør overvåkes av en lege/kardiolog etter behandlingsstart eller doseøkning. Før hver doseøkning bør pasienten gjennomgå en undersøkelse for å avdekke potensielle symptomer på forverret hjertesvikt eller symptomer på kraftig vasodilatasjon (f.eks. nyrefunksjon, kroppsvekt, blodtrykk, puls og hjerterytme). Forverret hjertesvikt eller væskeretensjon behandles med økt dose diuretika, og dosen karvedilol bør ikke økes før pasienten er stabilisert. Hvis bradykardi forekommer eller ved forlengelse av AV-ledning bør digoksin nivået følges først.

Noen ganger kan det være nødvendig å redusere karvediloldosen eller midlertidig avslutte behandlingen helt. Selv i disse tilfeller kan man ofte med hell fortsette med titrering av karvediloldosen.

Den nødvendige vedlikeholdsdosen må bestemmes individuelt for hver pasient, som må være under strengt medisinsk tilsyn. Langvarig behandling skal deretter utføres med den høyeste tolererte dosen.

Hvis karvedilolbehandlingen opphører i mer enn én uke bør behandlingen startes igjen med en lavere dosering (to ganger daglig) og økes gradvis i henhold til anbefalingene over. Hvis behandling med karvedilol har blitt seponert i mer enn to uker, skal behandlingen gjenopptas med 3,125 mg to ganger daglig i to uker og, som nevnt over, igjen justeres gradvis på individuell basis.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen må bestemmes individuelt for pasienten, men i henhold til farmakokinetiske parametere er det ikke påvist at dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering kan være nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med klinisk manifestert nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet av karvedilol hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Karvedilol er derfor ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år (se også pkt. 5.2).

Eldre

Eldre pasienter kan være mer følsomme overfor effektene til karvedilol og bør følges opp mer grundig.

Som for andre betablokkere og spesielt hos hjertepasienter bør seponering av karvedilol gjøres gradvis (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Med essensiell hypertensjon

I begynnelsen av behandlingen anbefales 12,5 mg karvedilol daglig også for eldre pasienter. Ved bruk av denne dosen var det mulig å oppnå en tilfredsstillende reduksjon i blodtrykket, selv under langvarig

behandling av enkelte pasienter. Hvis responsen er utilstrekkelig, kan dosen økes i intervaller på minst 14 dager til de maksimale dosene (enkeltdose på 25 mg eller en maksimal daglig dose på 50 mg karvedilol).

– *Med kronisk stabil angina pectoris*

Hos eldre pasienter skal dosen på 25 mg karvedilol to ganger i løpet av dagen ikke overskrides.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at karvedilol tas sammen med måltider slik at karvedilol absorberes langsommere (noe som potensielt reduserer ortostatiske effekter)

Behandlingsvarighet

Behandling med karvedilol gis som regel som langvarig behandling og bør, hvis det er mulig, ikke stoppes plutselig, men heller reduseres gradvis over én til to uker.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor karvedilol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ustabil/dekompensert hjertesvikt

Klinisk signifikant leversvikt

Bronkial astma eller andre respiratoriske sykdommer med bronkospastisk komponent (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom)

Akutt pulmonal embolisme

Prinzmetal-angina

Annen eller tredje grads AV blokk (med mindre en permanent pacemaker er på plass)

Alvorlig bradykardi (< 50 slag pr minutt)

Kardiogent sjokk

Syk-sinus-syndrom (inkludert sinoaurikulært blokk)

Alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk under 85 mm Hg)

Cor pulmonale

Ubehandlet feokromocytom

Metabolsk acidose

Samtidig behandling med MAO-hemmere (bortsett fra MAO-B-hemmere)

Samtidig i.v.-behandling med verapamil, diltiazem eller andre antiarytmika

Amming

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon

Med essensiell hypertensjon kan karvedilol brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive midler, spesielt sammen med tiaziddiuretika. Hvis pasienten har blitt (forhånds)behandlet med diuretika, anbefales det at denne behandlingen, der det er mulig, blir seponert kort tid før oppstart av karvedilol-behandling for å unngå et potensielt stort fall i blodtrykk.

Ettersom den tilgjengelige kliniske erfaringen er utilstrekkelig, bør ikke karvedilol brukes i nærvær av labil eller sekundær hypertensjon, fullstendige grenblokkmønstre, mottakelighet for blodtrykksfall i forbindelse med endring av stilling (ortostase), akutte inflammatoriske hjertesykdommer, hemodynamisk relevante endringer i hjerteklaffene eller hjertets utløpskanal, terminale stadier av perifere arterielle sirkulasjonslidelser og samtidig behandling med alfa1-reseptorantagonister eller alfa2-reseptoragonister.

Hvis karvedilol og klonidin, i berettigede eksepsjonelle tilfeller, administreres samtidig, kan klonidin kun reduseres gradvis hvis behandlingen med karvedilol ble avsluttet noen dager tidligere.

Kronisk kongestiv hjertesvikt

Generelt sett bør karvedilol alltid brukes som et supplement til standardbehandling av hjertesvikt, som består av diuretika, digitalis, ACE-hemmere og/eller andre vasodilatorer. Karvedilolbehandling skal kun startes hvis pasienten har blitt stabilisert med konvensjonell, grunnleggende behandling mot hjertesvikt, dvs. at doseringen av denne eksisterende standardbehandlingen må ha vært stabil i minst fire uker før oppstart av behandling med karvedilol. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med ustabil/dekompensert hjertesvikt (se pkt.4.3). Et større fall i blodtrykk kan forekomme etter første karvediloldose og etter en doseøkning, og spesielt hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA > III), salt- og/eller væskemangel (f.eks. behandling med høye doser av diuretika), men også hos eldre personer (≥ 70 år) eller pasienter med lavt blodtrykk ved baseline (f.eks. systolisk <100 mmHg). Derfor skal disse pasientene overvåkes medisinsk i omtrent to timer etter å ha fått første karvediloldose samt etter doseøkning for å unngå eventuell ukontrollert forekomst av en hypotensiv reaksjon.

Hos pasienter med (kongestiv) hjertesvikt kan forverring av hjertesvikt eller væskeretensjon oppstå under opptitrering av karvediloldosen. Hvis slike symptomer oppstår, bør diuretikadosen økes uten at dosen med karvedilol økes ytterligere inntil klinisk stabilisering oppstår. Til tider kan det være nødvendig å redusere karvediloldosen, eller i sjeldne tilfeller midlertidig seponere det. Slike episoder utelukker ikke at påfølgende titrering av karvedilol kan være vellykket. På grunn av bivirkninger i AV-ledning, bør karvedilol brukes med forsiktighet hos pasienter med første grads AV-blokkering. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med andre eller tredje grads AV-blokkering (med mindre en permanent pacemaker er på plass) (se pkt. 4.3).

Karvedilol skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med digitalisglykosider siden begge legemidler reduserer AV-ledning (se pkt. 4.5).

Nyrefunksjon ved kongestiv hjertesvikt

Under karvedilolbehandling kan pasienter med kronisk hjertesvikt med lavt blodtrykk (systolisk BT <100 mmHg) som også lider av ischemisk hjertesykdom og generalisert karsykdom eller nyresykdom oppleve forringelse av nyrefunksjon, som vanligvis er reversibel. Av denne grunn må nyrefunksjonen til pasienter med disse risikofaktorene overvåkes nøye mens karvedilolbehandlingen blir justert. Hvis nyrefunksjonen forringes, må karvediloldosen reduseres eller, om nødvendig, behandlingen seponeres.

Dysfunksjon i venstre ventrikel etter myokardinfarkt

Før behandling med karvedilol igangsettes må pasienten være klinisk stabil og bør ha fått en ACE-hemmer i minst 48 timer på forhånd. Dosen med ACE-hemmer skal ha vært stabil i minst 24 forgående timer.

Med tanke på den begrensede kliniske erfaringen som er tilgjengelig vedrørende bruken av karvedilol hos pasienter med ustabil angina, er det helt avgjørende å utøve forsiktighet i forbindelse med disse symptomene.

Kronisk obstruktiv lungesykdom

Pasienter som er mottakelige for bronkospasmer, kan utvikle pustebesvær som følge av potensiell økning i motstanden i luftveiene. Pasienter som lider av sykdommer i respirasjonssystemet med et bronkospastisk innslag, bør derfor ikke behandles med karvedilol (se pkt. 4.3).

Diabetes

Det skal utvises forsiktighet ved administrasjon av karvedilol til pasienter med diabetes mellitus fordi resultatene av blodsukkerkontroll kan forringes eller tidlige advarselstegn eller symptomer på akutt hypoglykemi kan maskeres eller dempes. Derfor må blodsukkerkonsentrasjoner kontrolleres regelmessig hos disse pasientene i begynnelsen av behandlingen eller når doseringen av karvedilol endres. Det kan være nødvendig å justere den hypoglykemiske behandlingen i henhold til dette.

På liknende måte må blodsukkerkonsentrasjonen overvåkes nøye ved streng faste (se pkt. 4.5).

β -reseptorblokkere kan øke insulinresistens og maskere symptomer på hypoglykemi. På den annen side har utallige studier vist at vasodilaterende β -reseptorblokkere, for eksempel karvedilol, har en gunstig effekt på glukose- og lipidprofiler.

Perifer karsykdom og Raynauds sykdom

Karvedilol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med perifer karsykdom (som Raynauds sykdom), da β -reseptorblokkere kan fremkalle eller forverre symptomer på arteriell insuffisiens.

Thyreotoksikose (hypertyreoidisme)

Karvedilol kan maskere symptomer på thyreotoksikose.

Anestesi og større kirurgiske inngrep

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som gjennomgår generell kirurgi på grunn av de kumulative effektene av de negative inotropiske effektene av karvedilol og anestetiske legemidler.

Bradykardi

Karvedilol kan indusere bradykardi. Hvis pasientens puls synker til mindre enn 55 slag pr minutt, bør karvediloldosen reduseres. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med alvorlig bradykardi (< 50 slag pr minutt) (se pkt. 4.3).

Hypersensitivitet

Varsomhet må utvises når man gir karvedilol til pasienter som tidligere har hatt alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner og de som får desensibiliseringsbehandling, da beta-blokkere kan øke følsomheten overfor allergener og alvorligheten av anafylaktiske reaksjoner.

Risiko for anafylaktisk reaksjon

Pasienter som tar β -reseptorblokkere og har hatt alvorlige anafylaktiske reaksjoner på ulike allergener, kan være mer sensitive for gjentatt eksponering, uavhengig av om det er utilsiktet, diagnostisk eller terapeutisk. Slike pasienter vil kanskje ikke respondere på vanlige doser adrenalin mot allergiske reaksjoner.

Alvorlige hudreaksjoner

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS) har blitt rapportert under behandling med karvedilol (se også pkt. 4.8). Karvedilol bør seponeres permanent hos pasienter som opplever alvorlige hudreaksjoner som kan tilskrives karvedilol.

Psoriasis

Pasienter med tidligere psoriasis, forbundet med β -reseptorblokkerbehandling, bør bare bruke karvedilol etter en grundig vurdering av forholdet mellom risiko og fordeler.

Samtidig bruk av kalsiumkanalblokkere

Når karvedilol brukes sammen med kalsiumkanalblokkere som verapamil og diltiazem eller med andre antiarytmika, må pasientens blodtrykk og EKG overvåkes.

Feokromocytom

Hos pasienter med feokromocytom bør behandling med et alfa-blokkerende middel igangsettes før bruk av et beta-blokkerende middel. Selv om karvedilol har både alfa- og beta-blokkerende farmakologisk aktiviteter, er det ingen erfaring med bruken ved denne tilstanden. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med ubehandlet feokromocytom (se pkt.4.3). Det skal også utvises forsiktighet ved administrasjon av karvedilol til pasienter som mistenkes å ha feokromocytom.

Prinzmetals angina

Midler med ikke-selektiv beta-blokkerende aktivitet kan fremkalle brystmerter hos pasienter med Prinzmetals angina. Det finnes ingen klinisk erfaring med karvedilol hos disse pasientene, selv om den alfa-blokkerende aktiviteten hos karvedilol kan forhindre slike symptomer. Karvedilol er kontraindisert hos pasienter som er diagnostisert med Prinzmetals angina (se pkt. 4.3). Det skal imidlertid utvises forsiktighet ved administrasjon av karvedilol til pasienter som mistenkes å ha Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Brukere av kontaktlinser bør informeres om at man kan få nedsatt tåresekresjon.

Abstinenssyndrom

Behandling med karvedilol skal ikke avbrytes brått, særlig hos pasienter med ischemisk hjertesykdom. Seponering av karvedilol bør skje gradvis (i løpet av en 2-ukersperiode).

Bruk som et dopingmiddel

Bruken av karvedilol kan gi positive resultater i dopingtester. Bruken av karvedilol som et dopingmiddel kan være helseskadelig.

Hjelpestoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pediatrisk populasjon

Karvedilol anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av utilstrekkelige sikkerhetsdata.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan være mer sensitive overfor karvedilol og bør overvåkes nøye.

I likhet med andre β -reseptorblokkere, og spesielt hos hjertepasienter, bør karvedilol seponeres gradvis.

Nedsatt nyrefunksjon

Autoregulert blodtilførsel til nyrene bli opprettholdt, og glomerulær filtrasjon forblir uendret under kronisk behandling med karvedilol. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det ingen anbefalinger for dosejustering av karvedilol (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Karvedilol er kontraindisert hos pasienter med klinisk manifestert nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). En farmakokinetisk studie av pasienter med cirrhose har vist at eksponeringen (AUC) for karvedilol var 6,8 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon enn hos friske frivillige.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner.

Innvirkning av karvedilol på farmakokinetikken til andre legemidler

Karvedilol er både et substrat for og en hemmer av P-glykoprotein. Derfor kan biotilgjengeligheten av legemidler som transporteres av P-glykoprotein økes ved samtidig administrasjon av karvedilol. I tillegg kan biotilgjengeligheten av karvedilol påvirkes av indukere eller hemmere av P-glykoprotein.

Digoksin: Flere studier med friske frivillige og pasienter med hjertesvikt viste at serumdigoksinnivåene øker med opptil 20 %. En betydelig større effekt ble observert hos mannlige kontra kvinnelige pasienter. Derfor anbefales økt overvåkning av digoksinserumnivåer under igangsetting, dosejusteringer og seponering av karvedilol (se pkt. 4.4). Karvedilol har ingen virkning på intravenøst administrert digoksin.

Ciklosporin og takrolimus: To studier av nyre- og hjertetransplanterte pasienter som fikk ciklosporin oralt, viste en økning av plasmakonsentrasjonen av ciklosporin etter igangsetting av behandling med karvedilol. Det ser ut til at karvedilol øker tilgjengeligheten av oralt inntatt ciklosporin med ca. 10–20 %. For å opprettholde den terapeutiske ciklosporinkonsentrasjonen, var det nødvendig å redusere ciklosporindosen med gjennomsnittlig 10–20 %. Interaksjonsmekanismen er ikke kjent, men kan være knyttet til hemming av P-glykoproteinaktivitet i tarmen. På grunn av stor interindividuell variabilitet i ciklosporinnivåer anbefales det at konsentrasjonene av ciklosporin blir nøye overvåket etter igangsetting av behandling med karvedilol, og at dosen med ciklosporin justeres etter behov. Hvis ciklosporin administreres intravenøst, er det ikke forventet noen interaksjon med karvedilol. Det finnes dessuten indikasjoner på at CYP3A4 er involvert i metabolismen av karvedilol. Siden takrolimus er et substrat for P-glykoprotein og CYP3A4, er det mulig at farmakokinetikken også blir påvirket av karvedilol via disse interaksjonsmekanismene.

Innvirkning av andre legemidler på farmakokinetikken til karvedilol

Både hemmere og indukere av CYP2D6 and CYP2C9 kan modifisere den systemiske og/eller den presystemiske metabolismen av karvedilol stereoselektivt, og det fører til økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av R- og S-karvedilol (se pkt. 5.2). Noen eksempler som er observert hos pasienter eller friske frivillige er listet nedenfor, men listen er ikke uttømmende.

Cimetidin: Cimetidin, hydralazin og alkohol kan øke den systemiske tilgjengeligheten av karvedilol siden de reduserer den hepatiske metabolismen gjennom enzymhemming. Det anbefales derfor at disse pasientene overvåkes nøye dersom legemidlene administreres samtidig.

Rifampicin: I en studie med 12 forsøkspersoner ble karvedilol redusert med ca. 60 % når det ble administrert samtidig med rifampicin, og det ble observert en redusert effekt av karvedilol på systolisk blodtrykk. Interaksjonsmekanismen er ikke kjent, men kan skyldes at P-glykoprotein blir induert i tarmen av rifampicin. Det anbefales å overvåke beta-blokaden nøye hos pasienter som blir behandlet med karvedilol og rifampicin.

Amiodaron: En *in vitro*-studie med levermikrosomer fra mennesker viste at amiodaron og desetylamiodaron hemmer oksideringen av (R)- og (S)-karvedilol. Bunnkonsentrasjonen av (S)-karvedilol viste en signifikant 2,2 ganger økning hos pasienter med hjertesvikt som hadde tatt karvedilol og amiodaron samtidig kontra pasienter som bare tok karvedilol. Effekten av (S)-karvedilol ble tilskrevet desetylamiodaron, en metabolitt av amiodaron som er en potent hemmer av CYP2C9. Det anbefales å overvåke beta-blokaden nøye hos pasienter behandlet med karvedilol og amiodaron.

Fluoksetin og paroksetin: I en randomisert cross-over-studie av 10 pasienter med hjertesvikt medførte samtidig administrasjon av karvedilol og fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, stereoselektiv hemming av metabolismen av karvedilol til en økning på 77 % av gjennomsnittlig AUC av (R)-enantiomeren og til en statistisk ikke-signifikant økning på 35 % i gjennomsnittlig AUC av (S)-enantiomeren kontra placebogruppen. Det ble imidlertid ikke observert noen forskjeller i bivirkninger, blodtrykk eller hjertefrekvens mellom behandlingsgruppene.

Virkningen av én enkelt dose av paroksetin, en potent CYP2D6-hemmer, på farmakokinetikken til karvedilol ble studert hos 12 forsøkspersoner etter én enkelt oral dose. Til tross for en signifikant økning i tilgjengeligheten til (R)- og (S)-karvedilol, ble det ikke observert noen kliniske effekter hos forsøkspersonene.

Alkohol: Samtidig inntak av alkohol kan påvirke den antihypertensive effekten av karvedilol og kan forårsake forskjellige bivirkninger. Det er vist at alkoholinntak har akutte hypotensive effekter som kan potencere blodtrykksreduksjonen som forårsakes av karvedilol. Siden karvedilol er dårlig oppløselig i vann, men høyt oppløselig i etanol, kan inntak av alkohol påvirke hastigheten og/eller graden av absorpsjon av karvedilol i tarmen gjennom å øke oppløseligheten. Det er dessuten vist at karvedilol blir delvis metabolisert av CYP2E1, et enzym man vet både induseres og hemmes av alkohol.

Grapefruktjuice: Ett enkelt inntak av 300 ml grapefruktjuice resulterte i 1,2 ganger høyere AUC for karvedilol sammenlignet med inntak av vann. Selv om den kliniske relevansen av dette funnet er uklar, anbefales det at pasienter unngår samtidig inntak av grapefruktjuice, i det minste til et stabilt dose/respons-forhold er etablert.

Farmakodynamiske interaksjoner

Insulin og orale antidiabetika: Midler med β -reseptor-blokkerende egenskaper kan forsterke den blodsukkerreduserende effekten av insulin og orale antidiabetika. Symptomene på hypoglykemi kan maskeres eller svekkes (særlig takykardi). Derfor anbefales regelmessig overvåking av blodsukkeret hos

pasienter som bruker insulin eller orale antidiabetika (se pkt. 4.4).

Katekolamintappende midler: Pasienter som bruker både legemidler med β -blokkerende egenskaper samt legemidler som kan føre til tap av katekolaminer (f.eks. reserpin og monooksidasehemmere) bør overvåkes nøye for tegn på hypotensjon og/eller alvorlig bradykardi.

Digoksin: Kombinert bruk av beta-blokkere og digoksin kan medføre additiv forlengelse av atrioventrikulær (AV) ledningstid.

Kalsiumkanalblokkere i verapamil- eller diltiazemgruppen, amiodaron eller andre legemidler mot arytmi: I kombinasjon med karvedilol kan disse midlene øke risikoen for forstyrrelser i AV-ledningen (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler). Isolerte tilfeller av ledningsforstyrrelser (sjelden med nedsatt hemodynamisk funksjon) er observert når karvedilol administreres samtidig med diltiazem. Hvis karvedilol må administreres sammen med kalsiumantagonister i verapamil- eller diltiazemgruppen, amiodaron eller andre antiarytmika, anbefales det at blodtrykk, hjerterefrekvens og hjerterytme (EKG) overvåkes, som det er for andre midler med beta-blokkerende egenskaper (se også pkt. 4.4).

Klonidin: Samtidig bruk av klonidin, reserpin, guanetidin, metyldopa eller guanfacin med beta-reseptorblokkere kan ha en ekstra hypotensiv og hjerterefrekvenssenkende effekt. Hvis den samtidige administreringen av beta-reseptorblokkere og klonidin må avsluttes, må beta-reseptorblokkeren seponeres først. Behandlingen med klonidin kan seponeres noen få dager senere ved gradvis dosereduksjon.

Antihypertensiva: Som andre beta-blokkerende midler kan karvedilol forsterke virkningen av andre antihypertensiva (for eksempel alfa1-reseptorblokkere) og av legemidler som kan produsere hypotensive bivirkninger (f.eks. barbiturater, fenotiaziner, trisykliske antidepressiva samt vasodilatatorer og alkohol).

Anestetika: Nøye overvåking av vitale tegn anbefales under anestesi på grunn av de synergistiske negative inotrope og hypotensive effektene av karvedilol, anestetika og narkotika (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

NSAIDs: Samtidig bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og beta-adrenerge blokkere kan føre til en økning av blodtrykket og dårligere kontroll over blodtrykket.

Beta-agonistiske bronkodilatorer: Ikke-kardioselektive β -reseptorblokkere motvirker bronkodilatoriske effekter av beta-agonistiske bronkodilatorer. Nøye overvåking av pasientene anbefales.

4.6. |Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvat klinisk erfaring med karvedilol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

β -reseptorblokkere reduserer perfusjonen av placenta, og det kan medføre intrauterin føtal død og immature og premature fødsler. I tillegg kan bivirkninger (særlig hypoglykemi og bradykardi) forekomme hos fosteret og den nyfødte. Det kan være økt risiko for kardielle og pulmonale komplikasjoner hos den nyfødte i postnatalperioden.

Karvedilol bør derfor ikke brukes under graviditet hvis ikke mulig fordel for moren oppveier mulig risiko for det ufødte eller nyfødte barnet.

Behandling med β -reseptorblokkere skal stoppes 72–48 timer før forventet termin. Hvis dette ikke er mulig, må det nyfødte barnet overvåkes de første 48–72 timene av livet.

Amming

Dyrestudier har vist at karvedilol og dets metabolitter skilles ut i brystmelk hos rotter og akkumuleres der. Om karvedilol skilles ut i morsmelk hos mennesker, har ikke blitt studert. Karvedilol er kontraindisert under amming. Amming må derfor avsluttes ved behandling med karvedilol.

Fertilitet

Dyrestudier har vist nedsatt fertilitet hos hunner etter behandling med karvedilol (se pkt. 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier med karvedilol på pasientenes evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

På grunn av forskjellige reaksjoner fra person til person (f.eks. svimmelhet, tretthet), kan evnen til å kjøre bil, bruke maskiner eller arbeide uten fast støtte være svekket. Dette gjelder særlig ved begynnelsen av behandlingen, etter doseøkninger, ved bytte av legemiddel og i kombinasjon med alkohol.

4.8. Bivirkninger

(a) Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hyppigheten av bivirkninger er ikke doseavhengig, med unntak av svimmelhet, unormalt syn, bradykardi og forverret hjertsvikt.

(b) Tabellarisk liste over bivirkninger

Risikoen for de fleste bivirkninger, forbundet med karvedilol, er den samme for alle indikasjoner. Unntak er beskrevet i underavsnitt (c).

Frekvenskategorier er som følger:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	(> 1/100 og < 1/10)
Mindre vanlige	(> 1/1000 og < 1/100)
Sjeldne	(> 1/10 000 og < 1/1000)
Svært sjeldne	(< 1/10 000)
Ikke kjent:	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 1 oppsummerer bivirkninger rapportert i sammenheng med bruken av karvedilol i pivotale studier ved de følgende indikasjoner: kronisk hjertesvikt, dysfunksjon i venstreventrikkel etter akutt hjerteinfarkt, hypertensjon og langvarig behandling av kronisk angina pectoris.

Tabell 1 Bivirkninger fra kliniske studier

Organsystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt	Vanlige
	Pneumoni	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjoner	Vanlige
Sykdommer i blod og	Anemi	Vanlige
	Trombocytopeni	Sjeldne

<i>lymfatiske organer</i>	Leukopeni	Svært sjeldne
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Hypersensitivitet (allergisk reaksjon)	Svært sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Vektøkning	Vanlige
	Hyperkolesterolemi	Vanlige
	Nedsatt blodsukkerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos pasienter med diabetes mellitus	Vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Depresjon, nedsatt stemningsleie	Vanlige
	Søvnforstyrrelser	Mindre vanlige
	Mareritt	Mindre vanlige
	Hallusinasjoner	Mindre vanlige
	Forvirring	Mindre vanlige
	Psykose	Svært sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet	Svært vanlige
	Hodepine	Svært vanlige
	Presynkope, synkope	Vanlige
	Parestesi	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer</i>	Synssvekkelse	Vanlige
	Nedsatt tåreproduksjon (tørt øye)	Vanlige
	Øyeirritasjon	Vanlige
<i>Hjertesykdommer</i>	Hjertesvikt	Svært vanlige
	Bradykardi	Vanlige
	Hypervolemi (væskeretensjon)	Vanlige
	Væskeretensjon	Vanlige
	AV-blokade	Mindre vanlige
	Angina pectoris	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>	Hypotensjon	Svært vanlige
	Ortostatisk hypotensjon	Vanlige
	Forstyrrelser av perifer sirkulasjon (kalde ekstremiteter, perifer okklusiv sykdom, forverring av intermitterent klaudikasjon og Raynauds fenomen)	Vanlige
	Hypertensjon	Vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dyspné	Vanlige
	Lungeødem	Vanlige
	Astma hos predisponerte pasienter	Vanlige
	Nesetetthet	Sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Vanlige
	Diaré	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Abdominale smerter	Vanlige
	Forstoppelse	Mindre vanlige
	Munntørrehet	Sjeldne
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Økt alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og gamma-glutamyltransferase (GGT)	Svært sjeldne

<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hudreaksjoner (f.eks. allergisk utslett, dermatitt, urtikaria, pruritus, psoriatisk nodulære hudlesjoner)	Mindre vanlige
	Alvorlige hudreaksjoner (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)	Ikke kjent
	Alopesi	Ikke kjent
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Smerter i lemmer	Vanlige
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Nyresvikt og unormal nyrefunksjon hos pasienter med generalisert karsykdom og/eller nyresykdom	Vanlige
	Vannlatingslidelser	Vanlige
	Urininkontinens hos kvinner	Svært sjeldne
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Erekttil dysfunksjon	Mindre vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni (utslitthet)	Svært vanlige
	Smerter	Vanlige
	Ødem	Vanlige

(c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svimmelhet, synkope, hodepine og asteni er vanligvis milde, og det er sannsynlig i begynnelsen av behandlingen.

Hos pasienter med kongestiv hjertesvikt kan forverret hjertesvikt og væskeretensjon forekomme under opptitrering av karvediloldosen (se pkt.4.4).

Hjertesvikt er en vanlig rapportert bivirkning, både hos pasienter som er behandlet med placebo og med karvedilol (henholdsvis 14,5 % og 15,4 % hos pasienter med dysfunksjon i venstre ventrikkle etter akutt myokardinfarkt).

Det er observert reversibel forverring av nyrefunksjonen ved behandling med karvedilol hos pasienter med kronisk hjertesvikt med lavt blodtrykk, ischemisk hjertesykdom og diffus karsykdom og/eller underliggende nyreinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Som en klasse kan β -reseptorblokkere gjøre latent diabetes manifest, forverre manifest diabetes og hemme motregulering av blodsukkeret.

Sykdommer i nyre og urinveier

Karvedilol kan forårsake urininkontinens hos kvinner. Dette går vanligvis over ved seponering av legemidlet.

Hjertesykdommer

Sinusknutestans hos predisponerte pasienter (f.eks. eldre pasienter eller pasienter med eksisterende bradykardi, sinusknutedysfunksjon eller AV-blokk).

Hud- og underhudssykdommer

Hyperhidrose.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Symptomer og tegn

I tilfelle av overdosering kan det oppstå alvorlig hypotensjon, bradykardi, hjertesvikt, kardiogent sjokk, sinusknutestans og hjertestans. Det kan også forekomme pustevanskeligheter, bronkospasme, oppkast, forstyrret bevissthet og generaliserte anfall.

Behandling.

I tillegg til generell støttebehandling må vitale parametre overvåkes og hvis nødvendig korrigeres med intensivbehandling. I enkelte tilfeller kan mekanisk ventilering være nødvendig.

Absorpsjonen av karvedilol i mage-tarm-kanalen kan reduseres ved mageskylling, tilføring av aktivt kull og administrasjon av et lakserende middel.

Pasienten bør ligge på ryggen.

Følgende antidoter finnes:

- Mot bradykardi:

Atropin 0,5 mg til 2 mg IV, dersom bradykardi er refraktær mot behandling, bør pacemakerbehandling brukes.

- Ved hypotensjon eller sjokk:

Plasmasubstitutter og sympatomimetika om nødvendig.

Den β -blokkerende effekten til karvedilol kan reduseres på en doseavhengig måte ved langsom intravenøs behandling med sympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin, orkiprenalin eller adrenalin) som er dosert i henhold til kroppsvekten og antagonisert hvis passende. Hvis det er behov for en positiv inotrop effekt, kan bruken av en fosfodiesterasehemmer som milrinon vurderes. Hvis det passer seg, kan glukagon (1 mg til 10 mg i.v.) gis om nødvendig etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 2 til 5 mg per time.

Hvis perifer vasodilatasjon dominerer intoksikasjonsprofilen, bør det administreres noefenefrin eller noradrenalin, med kontinuerlig overvåking av sirkulasjonen.

Ved bronkospasme bør det gis β -sympatomimetika (som aerosol eller intravenøst) eller aminofyllin intravenøst ved sakte injeksjon eller infusjon. Hvis pasienten har kramper, kan diazepam eller klonazepam gis som en sakte intravenøs injeksjon.

Viktig:

I tilfeller med alvorlig overdose med symptomer på sjokk, må støttebehandlingen fortsette lenge nok, dvs. inntil pasientens tilstand er stabilisert som en forlengelse av eliminasjonshalveringstiden og redistribusjon av karvedilol fra dypere kompartementer kan forventes. Behandlingsvarigheten med antidoter avhenger av overdoseringens alvorlighetsgrad. Mottiltakene bør derfor gis til pasienten er stabilisert.

Dialyse eliminerer ikke karvedilol. Dette er fordi virkestoffet ikke dialyseres, sannsynligvis på grunn av den høye plasmaproteinbindingen

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, alfa- og betablokkere, ATC kode: C07AG02

Virkningsmekanisme

Karvedilol er et racemat av de to stereoisomerene R- og S-karvedilol, som har både α - og β -blokkerende egenskaper innenfor det terapeutiske doseringsområdet. S-enantiomeren hemmer β -adrenoreseptorer kompetitivt og ikke-selektivt, mens begge enantiomerer har de samme blokkerende egenskapene spesifikt overfor α_1 -adrenerge reseptorer. Det har derfor negativ kronotrop, dromotrop, batmotrop eller inotrop effekt på hjertet. I høyere konsentrasjoner har karvedilol en svak til moderat blokkerende effekt på kalsiumkanaler. Det har ingen intrinsisk sympatomimetisk virkning og har (som propranolol) membranstabiliserende egenskaper.

Farmakodynamiske effekter

I tillegg til de kardiovaskulære effektene som skyldes blokade av β -adrenerge reseptorer og som er beskrevet nærmere nedenfor, reduserer karvedilol perifer karmotstand gjennom sin selektive blokade av α_1 -adrenoreseptorer. Dessuten kan den kalsiumkanalblokkerende virkningen øke blodstrømmen i spesifikke karsenger, som hudsirkulasjonen. Gjennom sin β -blokkerende virkning undertrykker karvedilol renin-angiotensin-aldosteron-systemet og reduserer dermed frigjøringen av renin og reduserer væskeretensjon. Det reduserer blodtrykksøkningen som forårsakes av fenylefrin (en α_1 -adrenoreseptoragonist), men ikke blodtrykksøkningen som forårsakes av angiotensin II. Det er også vist at karvedilol har organbeskyttende effekter, noe som sannsynligvis delvis skyldes andre egenskaper enn de adrenoreseptor-blokkerende effektene. Begge enantiomerer har potente antioksidierende egenskaper og fjerner reaktive oksygenradikaler. I kliniske studier er det oppnådd en reduksjon i oksidativt stress, målt som forskjellige markører hos pasienter som fikk kronisk behandling med karvedilol. Det har dessuten antiproliferative effekter på celler i glatt muskulatur hos mennesker. Et normalt forhold mellom HDL- og LDL-kolesterol blir opprettholdt under behandling med karvedilol. Hos hypertensive pasienter med dyslipidemi er det vist en positiv effekt på lipidprofilen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier viste følgende resultater for karvedilol:

Hypertensjon

Karvedilol senker blodtrykket hos hypertensive pasienter basert på en kombinasjon av beta-blokade og

alfa1-modulert vasodilatasjon. Hos hypertensive pasienter er en reduksjon av blodtrykket ikke forbundet med en samtidig økning av perifer motstand slik man ser hos rene betablokkere. Pulsen blir svakt nedsatt. Slagvolumet forblir uforandret. Renal blodgjennomstrømming og nyrefunksjon opprettholdes og det samme gjelder perifer blodgjennomstrømming, derfor sees sjelden kalde ekstremiteter slik man ofte ser med betablokkere. Hos hypertensive pasienter øker karvedilol plasmakonsentrasjonen av noradrenalin

Koronar hjertesykdom

Ved langvarig behandling av pasienter med angina har man sett at karvedilol har en anti-ischemisk effekt og at den demper smerte. Hemodynamiske studier viser at karvedilol redusere ventrikulær pre- og etter-load.

Kronisk hjertesvikt

Hos pasienter med venstre-ventrikel dysfunksjon eller kongestiv hjertesvikt har karvedilol en fordelaktig effekt på hemodynamisk og venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon og dimensjoner. Karvedilol reduserer dødligheten og behovet for kardiiovaskulær hospitalisering av pasienter med hjertesvikt. Effekten av karvedilol er doseavhengig.

I en stor, internasjonal, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter mortalitetsstudie (COPERNICUS) ble 2289 pasienter med alvorlig stabil hjertesvikt av ischemisk eller ikke-ischemisk opphav, som allerede hadde mottatt optimalisert standardbehandling (f.eks. med diuretika, ACE-hemmere, eventuelt digitalis og/eller vasodilatorer) randomisert til enten karvedilol (1156 pasienter) eller placebo (1133 pasienter). Pasientene led av systolisk dysfunksjon i venstre ventrikel med en gjennomsnittlig ejeksjonsfraksjon på < 20 %. Den totale ettårige mortalitetsraten i karvedilolgruppen var 12,8 % og dermed 35 % lavere enn i placebogruppen med 19,7 % ($p = 0,00013$). Fordelen med tanke på pasientoverlevelse under karvedilolbehandling var konsekvent på tvers av underpopulasjonene som ble studert, f.eks. pasienter med høy risiko (EF < 20 % hyppig sykehusinnleggelse). I karvedilolgruppen var det 41 % færre pasienter (5,3 %) som døde av plutselig hjertedød enn i placebogruppen (8,9 %).

De kombinerte sekundære endepunktene *Mortalitet eller sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt* (reduert med 31 %), *Mortalitet eller kardiiovaskulær sykehusinnleggelse* (reduert med 27 %) og *Mortalitet eller sykehusinnleggelse av alle årsaker* (reduert med 24 %) var alle betraktelig lavere i karvedilolgruppen enn i placebogruppen (alle $p < 0,00004$).

Forekomsten av alvorlige bivirkninger under studien var lavere i karvedilolgruppen enn i placebogruppen (39,0 % kontra 45,4 %). Selv under titreringsfasen var det ingen økt forekomst av forverret hjertesvikt i karvedilolgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av karvedilol hos barn og ungdom er ikke fastslått på grunn av få studier og det begrensede omfanget av disse. I tilgjengelige studier ble det fokusert på behandling av pediatriske pasienter med hjertesvikt, som har andre karakteristika og annen etiologi enn hos voksne. Det finnes noen preliminaire studier og observasjonsstudier av denne tilstanden, inkludert studier av hjertesvikt sekundært til muskeldystrofi, der det er rapportert potensielle fordelaktige effekter av karvedilol, men effektresultatene fra randomiserte, kontrollerte studier er inkonsekvente og ikke-konklusive.

Sikkerhetsdata fra disse studiene viser at bivirkningene vanligvis var sammenlignbare for den karvedilol-behandlede gruppen og kontrollgruppen. På grunn av få deltakere sammenlignet med studier av voksne og en generell mangel på et optimalt doseringsregime for barn og ungdom, er tilgjengelige data ikke tilstrekkelige til å fastslå en pediatrik sikkerhetsprofil for karvedilol. Bruk av karvedilol hos pediatriske pasienter utgjør derfor et sikkerhetsproblem og anbefales ikke på grunn av mangel på konkret informasjon om nytte og risiko.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter å ha tatt en 25 mg kapsel absorberte friske forsøkspersoner raskt karvedilol etter ca. 1½ timer ($t_{\max}$) med en maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) på 21 mg/l. Etter inntak gjennomgår karvedilol markant førstepassasjemetabolisme, noe som resulterer i en absolutt biotilgjengelighet på ca. 25 % hos mannlige forsøkspersoner. Karvedilol er racemisk, og (S)-(-)-enantiomeren ser ut til å brytes ned raskere med en absolutt oral biotilgjengelighet på 15 % enn (R)-(+)-enantiomeren som har en absolutt biotilgjengelighet på 31 %. Den maksimale plasmakonsentrasjonen til (R)-karvedilol er ca. det doble av (S)-karvedilol.

In vitro-studier har vist at karvedilol er et substrat av P-glykoproteintransportøren i tarmen. Rollen til P-glykoprotein i distribusjonen av karvedilol har også blitt bekreftet *in vivo* hos forsøkspersoner.

Distribusjon

Karvedilol er svært lipofil der ca. 95 % er bundet til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er mellom 1,5 og 2 l/kg. Pasienter med levercirrhose har et høyere distribusjonsvolum.

Biotransformasjon

I leveren hos mennesker konverteres karvedilol nesten fullstendig ved oksidering og konjugering til et stort antall metabolitter, noe som hovedsakelig utskilles via gallen. Enterohepatisk sirkulasjon har blitt påvist hos dyr.

Demetylering og hydroksylering danner tre aktive metabolitter med beta-blokkerende virkninger ved fenolringen. Prekliniske studier har vist at disse er ca. 13 ganger mer potent i 4'-hydroksyfenol-metabolitten enn i karvedilol. Sammenlignet med karvedilol har disse tre aktive metabolittene en svak vasodilaterende virkning. Konsentrasjonene av de tre aktive metabolittene hos mennesker er ca. 10 ganger lavere enn de til prekursoren. To av karvedilols hydroksykarbazolmetabolitter er ekstremt potente antioksidanter som har vist en 30 til 80 ganger høyere potens enn karvedilol.

Hos langsomme metaboliserere kan den vasodilaterende aktive komponenten forsterkes.

Farmakokinetiske studier med mennesker har vist at den oksidative metabolismen til karvedilol er stereoselektiv. Resultatene av en *in vitro*-studie antydte at flere cytokrome P450-isoenzymer, inkludert CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 og CYP1A2 kan være involvert i oksiderings- og hydroksyleringsprosessene.

Studier med friske frivillige og pasienter viste at (R)-enantiomeren hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 og (S)-enantiomeren hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 og CYP2C9.

Genetisk polymorfi

Resultatene av farmakokinetiske studier med mennesker viste at CYP2D6 spiller en viktig rolle i metabolismen av (R)- og (S)-karvedilol. Som et resultat er plasmakonsentrasjonene av (R)- og (S)-karvedilol forhøyet i langsomme metaboliserere. Resultatene er ufullstendige når det gjelder klinisk relevans. Det ble konkludert at den genetiske polymorfien til CYP2D6 kun har begrenset klinisk betydning. Denne konklusjonen støttes også av at forskjeller i farmakokinetiske egenskaper på grunn av CYP2D6-polymorfisme, ikke hadde noen signifikant effekt på farmakodynamisk respons hos friske frivillige og at det ikke var noen sammenheng mellom CYP2D6-genotype eller -fenotype og karvedilol-dose eller bivirkningsrate hos pasienter med hjertesvikt.

Eliminasjon

Etter én enkelt dose på 50 mg karvedilol, utskilles ca. 60 % av dosen i gallen og utskilles som metabolitter via fæces innen 11 dager. Etter én enkelt dose elimineres bare ca. 16 % via urin i form av karvedilol eller dets

metabolitter. Utskillelse av uendret virkestoff via nyrene var mindre enn 2 %. Etter intravenøs infusjon av 12,5 mg karvedilol, nådde plasmaclearance hos forsøkspersoner ca. 600 ml/min, og elimineringshalveringstiden var ca. 2,5 timer.

Elimineringshalveringstiden til en 50 mg kapsel hos de samme forsøkspersonene var ca. 6,5 timer, noe som også korresponderer med absorpsjonshalveringstiden til kapselen. Etter inntak er total kroppsclearance av (S)-karvedilol ca. det doble av (R)-karvedilol.

Linearitet/ikke-linearitet

Det finnes en lineær korrelasjon mellom dosen og den maksimale plasmakonsentrasjonen C_{max} .

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Når bindingen av karvedilol til adrenerge reseptorer ble undersøkt i en radioreseptoranalyse og på bakgrunn av enantiomerens kinetikk, ble den funnet å være doseproporsjonal, med et totalt sett jevnt lineært forhold mellom behandlingsrespons, målt ved ergometrisk hjerterefrekvens, og log-transformert dose, log-transformert konsentrasjon av S-enantiomeren og bindingsgraden til beta1-adrenerge reseptorer. Som ved bruk av andre β -reseptorblokkere, er det en forbigående avkobling mellom legemiddeleksponering og farmakodynamisk effekt, observert ved at maksimal effekt på hjerterefrekvens og blodtrykk oppnås på et senere tidspunkt enn maksimal plasmakonsentrasjon. Metabolske forskjeller forårsaket av ulike CYP2D6-genotyper fører til signifikante farmakokinetiske variasjoner, men de har ingen innvirkning på hjerterefrekvens, blodtrykk eller bivirkninger, sannsynligvis på grunn av kompensasjon av aktive metabolitter og et totalt sett flatt forhold mellom konsentrasjon og effekt. Totalt sett blir doserespons og kinetisk/dynamisk forhold for karvedilol bestemt ved komplekse interaksjoner mellom enantiospesifikk kinetikk og dynamikk, proteinbinding og involvering av aktive metabolitter, som tidligere beskrevet i dette avsnittet.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie med pasienter med cirrhose viste at den systemiske tilgjengeligheten (AUC) til karvedilol var 6,8 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kontra personer med friske lever. Karvedilol er derfor kontraindisert hos pasienter med klinisk manifestert nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med hypertensjon og nyresykdom endres ikke AUC-verdiene, elimineringshalveringstiden og maksimal plasmakonsentrasjon betydelig. Utskillelse av uendret virkestoff via nyrene reduseres hos pasienter med nyresykdom. Endringer i farmakokinetiske parametere er imidlertid minimal.

Autoregulering av renal blodstrømning og glomerulær filtrering forblir uendret under langvarig karvedilolbehandling. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat til alvorlig nyresykdom (se pkt. 4.2).

Karvedilol elimineres ikke under dialyse ettersom det er ute av stand til å passere gjennom dialysemembranen (sannsynligvis på grunn av høy plasmaproteinbinding).

Pasienter med hjertesvikt

I en studie med 24 japanske pasienter med hjertesvikt var clearance av (R)- og (S)-karvedilol signifikant lavere enn først antatt basert på data fra friske frivillige. Disse resultatene antyder at farmakokinetikken til (R)- og (S)-karvedilol endres signifikant av hjertesvikt.

Pediatrik populasjon

Studier av barn og ungdom har vist at vektrelatert clearance er signifikant høyere sammenlignet med voksne.

Eldre

Farmakokinetikken til karvedilol hos hypertensive pasienter ble ikke signifikant påvirket av alder. I en studie med eldre pasienter med hypertensjon, avvok ikke bivirkningsprofilen fra den til yngre pasienter. I en annen studie som inkluderte eldre pasienter med koronar hjertesykdom, ble det ikke rapportert om noen forskjeller i bivirkninger sammenlignet med de som ble rapportert for yngre pasienter. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen for eldre pasienter (se pkt. 4.2).

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Standardtester viste ingen tegn på at karvedilol har noe mutagent eller tumorigent potensial.

Administrasjon av karvedilol ved toksiske doser (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) til voksne hunnrotter resulterte i nedsatt fertilitet (reduert paringsfrekvens, redusert antall corpora lutea og intrauterine implantasjoner).

Karvedilol viste ingen teratogene effekter i studier av embryotoksitet hos rotter og kaniner. Det ble imidlertid funnet embryotoksiske effekter og nedsatt fertilitet hos kaniner under maternalt toksiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Kopovidon
Povidon K30
Silika, kolloidal, vannfri
Magnesiumstearat

Fargestoffer:

6,25 mg tabletter inneholder i tillegg gul jernoksid (E 172)

12,5 mg tabletter inneholder i tillegg rød jernoksid (E 172) og gul jernoksid (E 172)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3. Holdbarhet

Polyetylen (PE-HD) beholder:

4 år

Blisterpakning:

6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg og 50 mg

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Polyetylen (PE-HD) beholder og lokk:

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalbeholder for å beskytte mot lys.

Blisterpakning (Al/PVC):

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Polyetylen (PE/HD) beholder og lokk: 28, 30, 60, 100, 250 og 500 tabletter.

Blister (Al/PVC) lagt inn i en eske: 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, , 98, 98x1 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL A/S,

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6,25 mg: 02-1573

12,5 mg: 02-1574

25 mg: 02-1575

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.06.2003

Dato for siste fornyelse: 04.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2025