

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdrasjerte tabletter
Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 6,25 mg carvedilol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 57,25 mg laktosemonohydrat og 1,250 mg sakkarose.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 12,5 mg carvedilol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 114,5 mg laktosemonohydrat og 2,5 mg sakkarose.

Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 25 mg carvedilol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: Hver tablett inneholder 229 mg laktosemonohydrat og 5 mg sakkarose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjerte tabletter, hvit til off-white, oval, med "F57" risset inn på en side og riper på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjerte tabletter, hvit til off-white, oval, med "F58" risset inn på en side og riper på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjerte tabletter, hvit til off-white, oval, med "F59" risset inn på en side og riper på den andre. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Høyt blodtrykk

Kronisk angina pectoris (hjertekrampe)

Adjuvant behandling av moderat til alvorlig stabil kronisk hjertesvikt

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oral bruk

Dosering

Høyt blodtrykk

Carvedilol Aurobindo kan benyttes i behandlingen av hypotensjon som eneste legemiddel eller også i kombinasjon med andre blodtrykksmedisiner, spesielt tiaziddiuretika. Dosering én gang daglig anbefales, uansett er maksimal enkeltdosering 25 mg og maksimalt anbefalt daglig dose er 50 mg.

Voksne:

Anbefalt startdosering er 12,5 mg én gang daglig i de første to dagene. Deretter kan behandlingen fortsettes med en dose på 25 mg/dag. Om nødvendig kan doseringen økes ytterligere i intervaller som strekker seg over to uker eller lengre.

Eldre:

Anbefalt startdosering for høyt blodtrykk er 12,5 mg én gang daglig som også kan være tilstrekkelig som fortsatt behandling.

Hvis det skulle vise seg at terapeutisk respons er utilstrekkelig med denne dosen, kan doseringen økes ytterligere i intervaller som strekker seg over to uker eller lengre.

Kronisk stabil angina pectoris:

En behandling to ganger daglig anbefales.

Voksne

Anbefalt startdosering er 12,5 mg to ganger daglig de første to dager. Deretter kan behandlingen fortsettes med en dose på 25 mg to ganger daglig. Om nødvendig kan doseringen økes ytterligere i intervaller som strekker seg over to uker eller lengre til en anbefalt maksimumsdosering på 100 mg per dag delt på to doser (to ganger daglig).

Eldre

Anbefalt startdosering er 12,5 mg to ganger daglig de første to dager. Deretter kan behandlingen fortsettes med en dose på 25 mg to ganger daglig, som er maksimal anbefalt dose.

Hjertesvikt:

Carvedilol Aurobindo gis ved moderat til alvorlig hjertesvikt i tillegg til konvensjonell grunnleggende behandling ved diuretika, ACE-hemmere, digitalis, og/eller vasodilatorer. Pasienten bør være klinisk stabil (ingen endring i NYHA-klasse, ingen sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt) og grunnleggende behandling må ha vært stabil i minst 4 uker før behandling tar til. I tillegg bør pasienten ha en redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon og hjertefrekvensen bør være > 50 bpm og systolisk blodtrykk > 85 mm Hg (se avsnitt 4.3).

Startdosering er 3,125 mg to ganger daglig i to dager. Hvis dosen tolereres, kan denne sakte økes til 6,25 mg to ganger daglig i intervaller ikke kortere enn to uker, så videre opp til 12,5 mg to ganger daglig og til slutt opp til 25 mg to ganger daglig. Doseringen bør økes til høyeste tolererte doseringsnivå.

Anbefalt daglig dose er 25 mg to ganger daglig for pasienter med en kroppsvekt mindre enn 85 kg og 50 mg to ganger daglig for pasienter med en kroppsvekt over 85 kg, gitt at det ikke er tilfellet av alvorlig hjertesvikt. En doseøkning til 50 mg to ganger daglig bør utføres med forsiktighet og under tett medisinsk oppfølging av pasienten.

Forbigående forverring av symptomer for hjertesvikt kan forekomme i starten av behandling eller på grunn av doseøkning, spesielt hos pasienter med alvorlig hjertefeil og/eller som bruker høye doser vanndrivende behandling. Dette betyr ikke nødvendigvis avbrytelse i behandlingen, men dosen bør ikke økes. Pasienten bør overvåkes av en lege/hjertespesialist i to timer etter påbegynt behandling eller økning av dose. Hver gang dosen skal økes må pasienten undersøkes for å sjekke om det foreligger eventuelle symptomer på forverret hjertesvikt eller symptomer på overdreven vasodilatasjon (for eks. nyrefunksjon, kroppsvekt, blodtrykk, hjertefrekvens og rytme). Forverring av hjertesvikt eller

væskeretensjon behandles ved å øke dosering av vanndrivende midler, og karvediloldosen bør ikke økes før pasienten er stabil. I tilfelle bradykardi inntreffer eller i tilfelle forlenget AV-konduksjon må digoksin-nivået først overvåkes. Av og til kan det være nødvendig å redusere karvediloldosen eller midlertidig avbryte behandlingen helt. Selv i disse tilfellene, kan karvedilol-dosetitrering ofte videreføres med suksess.

Nyrefunksjon, trombocytter og glukose (i tilfeller av NIDDM og/eller IDDM) bør overvåkes regelmessig under dosetitrering. Uansett, etter dose titrering kan frekvensen ved overvåkning reduseres.

Hvis karvedilol ikke har blitt gitt i et tidsrom på mer enn to uker bør behandlingen gjenopptas med 3,125 mg to ganger daglig og gradvis økes i henhold til anbefalingene gitt ovenfor.

Nyresvikt

Dosering må bestemmes ut fra hver enkelt pasient, men ifølge farmakokinetiske parametere foreligger det ikke bevis på at dosejustering med karvedilol hos pasienter med nyresvikt er nødvendig.

Moderat nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig med justering av dosen.

Pediatrisk populasjon (< 18 år)

Sikkerhet og effekt av karvedilol hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Karvedilol er derfor ikke anbefalt for bruk hos barn under 18 år.

Eldre

Eldre pasienter kan i større grad være følsomme for effektene av karvedilol og skal derfor overvåkes mer nøye enn andre grupper av pasienter.

Som med andre betablokker og spesielt hos pasienter med koronarsykdom, bør man avbryte karvedilolbehandlingen gradvis (se avsnitt 4,4).

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas sammen med tilstrekkelig væske. Det anbefales pasienter med hjertesvikt å ta karvedilol sammen med mat for at absorpsjonen på denne måten vil være saktere og dermed redusere risikoen for ortostatisk hypotensjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor karvedilol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hjertesvikt tilhørende NYHA-klasse IV av hjertesvikt klassifisering med merkbar væskeansamling eller overbelastning som krever intravenøs inotropisk behandling.
- Akutt pulmonal embolisme.
- Klinisk signifikant nedsatt leverfunksjon.
- Bronkial astma eller andre respiratoriske sykdommer med bronkospastisk komponent (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom).
- AV blokk, II eller III grad (hvis ikke en permanent pacemaker er satt inn).
- Alvorlig bradykardi (< 50 bpm).
- Syk-sinus-syndrom (inkl. sinoatrial blokk).
- Kardiogent sjokk.
- Alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk under 85 mmHg).
- Cor pulmonale.
- Prinzmetal-angina
- Ubehandlet feokromocytom.
- Metabolsk acidose.
- Alvorlige perifere arterielle sirkulasjons forstyrrelser.
- Samtidig behandling med MAO-hemmere (bortsett fra MAO-B-hemmere).

- Samtidig intravenøs behandling med verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.5).
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler som må respekteres spesielt i forhold til pasienter med hjertesvikt

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt bør karvedilol gis først og fremst i tillegg til diuretika, ACE-hemmere, digitalis, og/eller vasodilatorer. Påbegynnelse av behandling bør foregå under overvåkning på sykehus. Behandling bør kun påbegynnes hvis pasienten er har vært stabil i konvensjonell grunnleggende behandling i minst 4 uker. Pasienter med alvorlig hjertesvikt, salt- og volumutarming, eldre eller pasienter med lavt grunnleggende blodtrykk bør overvåkes i cirka 2 timer etter første gitte dose da hypotensjon kan inntreffe. Hypotensjon grunnet overdrevet vasodilatasjon behandles først og fremst ved å redusere mengden vanndrivende medisiner. Hvis symptomene vedvarer, kan dosering av hvilken som helst ACE-hemmer reduseres. Ved starten av behandling eller under opp-titrering av karvedilol kan forverring av hjertesvikt eller væskeansamling forekomme. I slike tilfeller bør dosering av mengden vanndrivende medisiner økes. Det vil uansett kunne være nødvendig å redusere eller avbryte behandlingen med karvedilol. Dosen med karvedilol bør ikke økes før symptomene, grunnet forverring av hjertesvikt eller hypotensjon grunnet vasodilatasjon, er under kontroll.

Til nå er det hittil få data hos pasienter med kongestiv hjertesvikt klasse IV i NYHA-klassifiseringen. Hvis det er nødvendig å behandle denne gruppen pasienter, må det utvises spesiell forsiktighet. Det anbefales å følge instruksjonene gitt i dette avsnittet.

Reversibel forverring av nyrefunksjonen har blitt observert under karvedilolbehandling hos hjertesviktpasienter med lavt blodtrykk (systolisk <100 mm Hg), iskemisk hjertesykdom og generalisert aterosklerose, og/eller underliggende nyresvikt. Hos pasienter med hjertesvikt som innehar disse risikofaktorene, bør nyrefunksjon overvåkes ved dosetitrering av karvedilol. Hvis signifikant forverring av nyrefunksjon forekommer, må karvedilol-doseringen reduseres eller behandlingen må avbrytes.

Dysfunksjon i venstre ventrikkle etter akutt myokardinfarkt

Før behandling med karvedilol startes, må pasienten være klinisk stabil og bør ha fått en ACE-hemmer i løpet av de siste 48 timene. Dosen med ACE-hemmer bør ha vært stabil i minst de siste 24 timene.

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.

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt behandlet med digitalis, bør karvedilol gis med forsiktighet, da både digitalis og karvedilol forlenger AV-konduksjonstid (se avsnitt 4.5).

Andre advarsler som generelt gjelder karvedilol og betablokkere

Agenter med ikke-selektive betablokkeringsaktivitet kan forårsake brystmerter hos pasienter med Prinzmetals variant angina. Det foreligger ingen kliniske erfaringer med karvedilol hos denne typen pasienter, men karvedilols aktiviteten med alfa-blokkering kan forhindre slike symptomer. Uansett må forsiktighet utvises ved utdeling av karvedilol til pasienter mistenkt for å lide av Prinzmetals variant angina.

Pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom som har tendenser til bronkospasmer som ikke behandles med oral eller inhaleringsmedisin bør kun gis karvedilol hvis forventet bedring oppveier for mulig risiko. Pasienter som har tendenser til bronkospasmer kan utvikle pustebesvær som følge av potensiell økning i motstanden i luftveiene. Pasienter med respiratoriske sykdommer med en bronkospastisk komponent bør derfor ikke behandles med karvedilol (se pkt. 4.3).

Karvedilol kan skjule symptomer og tegn på akutt hypoglykemi. Nedsatt blod glukose kontroll kan tidvis inntreffe hos pasienter med diabetes mellitus og hjertesvikt i forbindelse med bruk av karvedilol. Derfor er nøye overvåkning av diabetespasienter som får karvedilol påkrevd i forhold til ordinære

målinger av glukoseinnhold i blodet, spesielt ved dosetitrering og justering av antidiabetesmedisiner om nødvendig (se avsnitt 4.5). Nivåer av blodglukose bør også nøye overvåkes etter lengre fasteperioder.

På den annen side har utallige studier vist at vasodilaterende betablokkere, for eksempel karvedilol, har en gunstig effekt på glukose- og lipidprofiler. Karvedilol har vist lett insulin-sensibiliserende egenskaper og kan lindre noen manifestasjoner av metabolsk syndrom.

Karvedilol kan skjule karakteristikk (symptomer og tegn) ved tyreotoksikose.

Karvedilol kan fremkalle bradykardi. Hvis det forekommer nedgang i puls til mindre enn 55 slag per minutt, og det inntreffer symptomer forbundet med bradykardi, bør karvediloldosen reduseres.

Når karvedilol brukes sammen med kalsiumkanal blokkerende agenter slik som verapamil og diltiazem eller med andre antiarytmika, spesielt amiodarone, må pasientens blodtrykk og EKG overvåkes. Intravenøst ko-administrering bør unngås (se avsnitt 4.5).

Cimetidin bør kun gis med forsiktighet da effekten ved karvedilol kan øke (se avsnitt 4.5).

Personer som bruker kontaktlinser bør informeres om mulig nedsatt tåreproduksjon.

Forsiktighet bør utvises i utdeling av karvedilol til pasienter med en bakgrunn med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og de pasienter som er under desensibiliseringsbehandling, da betablokkere kan øke både sensitivitet for allergier og alvorligheten i anafylaktiske reaksjoner. Forsiktighet bør utvises ved utskrivning av betablokkere til pasienter med psoriasis da hudreaksjoner kan forverres.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs): Svært sjeldne tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS) har blitt rapportert under behandling med karvedilol (se pkt. 4.8). Karvedilol bør seponeres permanent hos pasienter som opplever alvorlige kutane bivirkninger som muligens kan være knyttet til karvedilol.

Interaksjoner med andre legemidler: Det er en rekke viktige farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner med andre legemidler (f.eks. digoksin, ciklosporin, rifampicin, anestetika, antiarytmika. Se pkt. 4.5).

Karvedilol bør benyttes med forsiktighet hos pasienter med perifere vaskulære sykdommer, da betablokkere kan forverre symptomene på sykdom. Det samme gjelder også for pasienter med Raynauds syndrom, da det kan forekomme økning i alvorlighetsgrad eller forverring av symptomer.

Pasienter som er kjent med svak metabolitt av debrisoquin, bør overvåkes nøye ved behandlingsstart (se avsnitt 5.2).

Siden begrenset klinisk erfaring foreligger, bør ikke karvedilol gis til pasienter med labil eller sekundær hypotensjon, fullstendige grenblokkemønstre, mottakelighet for blodtrykksfall i forbindelse med endring av stilling (ortostase), akutt inflammatorisk hjertesykdom, hemodynamisk relevant obstruksjon av hjerteklaffene eller hjertets utløpskanal, slutt-stadium perifer arteriesykdom, samtidig behandling med α_1 -reseptor antagonist eller α_2 -reseptoragonist.

Hos pasienter med feokromocytom, bør en innledende behandling med alfablokker påbegynnes før betablokkere tas i bruk. Selv om karvedilol utfører alfa- og betablokkering, foreligger det ikke nok erfaring i dette sykdomsområdet, derfor må forsiktighet utvises ved disse pasientene.

Grunnet dens negative dromotropiske aksjon, bør karvedilol gis med forsiktighet til pasienter med førstegrads hjerteblokk.

Betablokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi, men kan også øke risikoen for hypotensjon. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av visse anestetiske medisiner. Nyere studier foreslår derimot

at en fordel ved bruk av betablokkere er forebygging av perioperative kardial sykkelighet og reduksjon av forekomsten av kardiovaskulære komplikasjoner.

Som med andre betablokkere, bør ikke bruk av karvedilol avbrytes brått. Dette gjelder spesielt for pasienter med iskemisk hjertesykdom. Karvedilolbehandling må gradvis nedtrappes over to uker, for eksempel ved å redusere daglig dose til halv dose hver tredje dag. Om nødvendig, bør erstattende behandling påbegynnes for å forhindre forverring av angina pectoris.

Karvedilol Aurobindo inneholder laktosemonohydrat og sakkarose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose intoleranse, fruktose intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemiddelet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiarytmika

Isolerte tilfeller av konduksjonsforstyrrelse (sjelden kompromittert hemodynamikk) har blitt rapportert, hvis oral karvedilol og oral diltiazem verapamil og /eller amiodaron gis samtidig. Som ved bruk av med andre betablokkere, bør EKG og blodtrykk overvåkes nøye når det gis sammen med kalsium-kanal-blokkere av type verapamil og diltiazem grunnet risiko for AV-konduksjonsforstyrrelse eller fare for hjertesvikt (synergisk effekt). Nøye overvåking bør utføres ved ko-administrering av karvedilol, og amiodaron behandling (oral) eller klasse I antiarytmika. Bradykardi, hjertestans og ventrikkelflimmer har blitt innrapportert kort tid etter påbegynt behandling med betablokkere hos pasienter som får amiodarone. Det er fare for hjertesvikt i tilfelle klasse IA eller Ic antiarytmika ved samtidig intravenøs behandling.

Samtidig behandling med reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin og monoaminoksidase-hemmere (unntak MAO-B-hemmere) kan føre til ytterligere reduksjon i hjerterefrekvensen. Hypotensjonsovervåking av vitale tegn anbefales.

Dihydropyridiner

Administrasjon av dihydropyridiner og karvedilol bør foretas under nøye overvåking da hjertesvikt og alvorlig hypotensjon har blitt innrapportert.

Nitrater

Økte hypotensive effekter.

Hjerteglykosider

En økning i stabile digoxin-nivåer med omtrent 16 % og digitoxin-nivåer med omtrent 13 % er blitt påvist hos hypertensive pasienter i forbindelse med samtidig bruk av karvedilol og digoxin. Overvåking av plasma digoxin-konsentrasjoner anbefales ved start, avbrudd eller justering i behandling med karvedilol.

Andre antihypertensive legemidler

Karvedilol kan forsterke effektene av andre samtidig gitte antihypertensiva (f.eks. α_1 -reseptor antagonist) og medisiner med antihypertensive bivirkninger som barbiturater, fentiaziner, trisykliske antidepressiva, vasodilaterende midler og alkohol.

Ciklosporin og takrolimus

Beskjedne økninger i ciklosporin-konsentrasjoner er observert etter start av karvedilol-behandling hos 21 nyretransplanterte pasienter som led av kronisk vaskulær avvisning. Hos omtrent 30 % av pasientene måtte dosen av ciklosporin reduseres for å kunne opprettholde ciklosporin-konsentrasjoner innenfor det terapeutiske vinduet, mens hos resten var det ikke behov for noen justering. I gjennomsnitt ble dosen ciklosporin redusert med omtrent 20 % hos disse pasientene. Grunnet bred inter-individuell variabilitet i de dosejusteringer som kreves, anbefales det at ciklosporin-konsentrasjonene overvåkes nøye etter oppstart av karvedilol-behandling og at ciklosporin-dosen justeres etter behov. Hvis ciklosporin administreres intravenøst, er det ikke forventet noen interaksjon med karvedilol. Videre er det bevis på at CYP3A4 er involvert i metabolismen av karvedilol. Siden

takrolimus er et substrat for P-glykoprotein og CYP3A4, kan dets farmakokinetikk også påvirkes av karvedilol ved disse interaksjonsmekanismene.

Både hemmere og indusere av CYP2D6 og CYP2C9 kan modifisere den systemiske og/eller presystemiske metabolismen av karvedilol stereoselektivt. Dette fører til økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av R- og S-karvedilol (se pkt. 5.2). Nedenfor er det listet opp noen eksempler som er observert hos pasienter eller friske frivillige. Listen er ikke uttømmende.

Amiodaron

I en *in vitro*-studie med human levermikrosomer ble det vist at amiodaron og desetylamiodaron hemmet oksideringen av R- og S-karvedilol. Bunnkonsentrasjonen av R- og S-karvedilol ble signifikant økt med 2,2-ganger hos pasienter med hjertesvikt som fikk behandling med karvedilol og amiodaron samtidig, sammenlignet med pasienter som kun fikk karvedilol som monoterapi. Effekten av S-karvedilol ble tilskrevet desetylamiodaron, en metabolitt av amiodaron som er en kraftig hemmer av CYP2C9. Det anbefales å overvåke beta-blokkeringsaktiviteten hos pasienter som skal behandles med kombinasjonen karvedilol og amiodaron.

Fluoksetin og paroksetin

I en randomisert, cross-over-studie hos 10 pasienter med hjertesvikt, ble det vist at samtidig administrering av fluoksetin, en kraftig hemmer av CYP2D6, resulterte i en stereoselektiv hemming av karvedilolmetabolisme med 77 % økning av gjennomsnittlig AUC til R-(+) enantiomeren. Det ble også vist en ikke-statistisk 35 % økning av AUC til S-(-) enantiomeren, sammenlignet med placebogruppen. Det ble ikke observert noen forskjeller i bivirkninger, blodtrykk, eller hjerterefrekvens mellom behandlingsgruppene. Effekten av én enkelt dose paroksetin, en kraftig hemmer av CYP2D6, for de farmakokinetiske egenskapene til karvedilol ble undersøkt hos 12 friske frivillige etter én enkelt oral dose. Til tross for en signifikant økning i eksponering for R- og S-karvedilol ble ingen kliniske effekter observert hos disse friske frivillige.

Alkohol

Alkoholinntak har vist seg å ha akutte hypotensive effekter som kan øke blodtrykksreduksjonen forårsaket av karvedilol. Siden karvedilol er løselig i etanol, kan kombinasjon med alkohol påvirke hastigheten og/eller omfanget av absorpsjonen av karvedilol i tarmen. Karvedilol metaboliseres også delvis av CYP2E1, et enzym som er kjent for å induseres og hemmes av alkohol.

Grapefruktjuice

Inntak av en enkeltdose på 300 ml grapefruktjuice resulterer i en 1,2 ganger økning av AUC for karvedilol sammenlignet med vann. Selv om klinisk relevans er uklar, bør pasienter unngå samtidig inntak av grapefruktjuice, i det minste inntil et stabilt dose-responsforhold er etablert.

Antidiabetika, inkludert insulin

Det kan forekomme behov for å forsterke den blod sukker-senkende effekten insulin og orale antidiabetika innehar. Symptomer på hypoglykemi kan maskeres. Hos pasienter med diabetes er jevnlig overvåking av blodglukose-nivå nødvendig.

Klonidin

Samtidig administrering av klonidin og legemidler med betablokkerende egenskaper kan forsterke den senkende effekten på blodtrykket og hjerterefrekvensen. Ved kombinasjonsbehandling med legemidler med betablokkerende egenskaper og klonidin som skal avsluttes, skal det betablokkerende legemidlet seponeres først. Klonidinbehandlingen kan deretter avsluttes flere dager senere ved gradvis dosereduksjon.

Inhalasjonsanestesi

Forsiktighet bør utvises i tilfeller av anestesi grunnet synergiske, negativ inotrop og hypotensiv effekt ved karvedilol og visse bedøvelsesmidler.

NSAIDs, østrogener og kortikosteroider

Samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og beta-adrenerge blokkere kan føre til en økning i blodtrykket og dårligere kontroll over blodtrykket. Karvedilols hypertensive effekt avtar grunnet redusert utskillelse av vann og natrium.

Legemidler som fremkaller eller hemmer cytokrom P450-enzym

Pasienter som gis legemidler som fremkaller (for eks. rifampicin og barbiturater) eller hemmer (for eks. cimetidin, ketokonazol, fluoksetin, haloperidol, verapamil, erythromycine) cytokrom P450-enzym må overvåkes nøye under samtidig behandling med karvedilol, da serum karvedilol-konsentrasjoner kan bli redusert av første agenter og øket av enzymhemmere.

Rifampicin reduserte plasma-konsentrasjoner i karvedilol med omtrent 70 %. Cimetidin økte AUC med 30 %, men forårsaket ingen endring i C_{max} . Pleie kan være nødvendig for de pasienter som får indusere av blandet funksjon oksidase f.eks. rifampicin, når serumnivået av karvedilol kan reduseres, eller hemmere av blandet funksjon oksidase f.eks. cimetidin, når serumnivået kan økes. Uansett er, basert på relativt liten effekt av cimetidin på nivåer av karvedilol, sannsynligheten for at en klinisk viktig interaksjon skal finne sted minimal.

Sympatomimetika med alfa-mimetiske og beta-mimetisk effekter

Fare for hypotensjon og unormal bradykardi.

Ergotamin

Økt vasokonstriksjon.

Nevromuskulære blokkere

Økt nevromuskulær blokk.

Beta-agonistiske bronkodilatorer

Ikke-kardioselektive betablokkere motvirker bronkodilatoriske effekter av beta-agonistiske bronkodilatorer. Nøye overvåkning av pasientene anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amminge

I

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig nok datamateriale angående bruk av karvedilol hos gravide kvinner. Studier utført på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se avsnitt 5.3). Potensiell fare for mennesker er ikke kjent.

Betablokkere reduserer placentaperfusjon som kan resultere i intrauterin fosterdød fødsel av et foster som ikke er livsdyktig og premature fødsler. I tillegg kan bivirkninger (spesielt hypoglykemi, hypotensjon, bradykardi, respirasjonsdepresjon og hypotermi) forekomme hos foster og nyfødt. Det foreligger økt risiko for hjerte- og lungekomplikasjoner hos nyfødte i barseltiden. Karvedilol bør ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig (hvis potensielle fordeler for mor veier opp for potensiell fare for foster/nyfødt). Behandling bør stoppes 2-3 dager før forventet fødsel. Hvis ikke dette er mulig, må den nyfødte overvåkes de første 2-3 dagene etter fødsel.

Amming

Karvedilol er lipofilt og ifølge resultater fra studier gjort på ammende dyr, skilles karvedilol og dets metabolitter ut i morsmelk. Mødre som tar karvedilol bør derfor ikke amme. Utskillelse av karvedilol i morsmelk hos mennesker er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Carvedilol Aurobindo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Enkelte individer kan ha nedsatt reaksjonshastighet, da særskilt ved påbegynnelse og justering av legemidlet. Dette gjelder spesielt ved oppstart av behandlingen, doseøkning eller endring av behandlingen og i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

(a) Sammendrag av sikkerhetsprofil

Frekvensen av bivirkninger er ikke avhengig av dosering, med unntak av svimmelhet, unormalt syn og bradykardi.

(b) Liste over bivirkninger

Risikoen for de vanligste bivirkningene forbundet med karvedilol er lik ved alle indikasjoner.

Unntak er beskrevet under i avsnitt (c).

Kategorier for frekvens er følgende:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ og $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ og $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Bronkitt, pneumoni, luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Anemi

Sjeldne: Trombocytopeni

Svært sjeldne: Leukopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Overfølsomhet (allergisk reaksjon)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Vektøkning, hyperkolesterolemi, nedsatt kontroll over blodsukker (hyperglykemi, hypoglykemi) hos pasienter med pre-eksisterende diabetes

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, nedstemthet

Mindre vanlige: Søvnforstyrrelser, forvirringstilstand, mareritt, hallusinasjoner

Svært sjeldne: Psykoser

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Svimmelhet, hodepine

Mindre vanlige: Presynkope, synkope, parestesier

Øyesykdommer

Vanlige: Synshemning, nedsatt tåreproduksjon (tørre øyne), øyeirritasjon

Hjertesykdommer

Svært vanlige: Hjertesvikt

Vanlige: Bradykardi, ødem, hypervolemi, overhydrering

Mindre vanlige: Hjerteblokk, angina pectoris

Karsykdommer

Svært vanlige: Hypotensjon

Vanlige: Ortostatisk hypotensjon, forstyrrelse av perifer sirkulasjon (kalde ekstremiteter, perifer vaskulær sykdom, forverring av claudicatio intermittens og Reynauds fenomen), hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné, lungeødem, astma hos utsatte pasienter

Sjeldne: Tett nese

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, diaré, oppkast, dyspepsi, magesmerter

Mindre vanlige: forstoppelse

Sjeldne: tørr munn

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: Alanin aminotransferase (ALAT), økt aspartat aminotransferase (ASAT) og gammaglutamyltransferase (GGT)

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Hud reaksjoner (f.eks allergisk utslett, dermatitt, urtikaria, pruritus, psoriasis og lichen planus som hudlesjoner og økt svetting), alopesi

Svært sjeldne: Alvorlige kutane bivirkninger (inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Smerte i ekstremiteter

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Nyresvikt og unormal nyrefunksjon hos pasienter med utbredt vaskulær sykdom og/eller underliggende nyresvikt, vannlatingslidelser

Svært sjeldne: Urininkontinens hos kvinner

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Erekttil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Asteni (kronisk tretthet)

Vanlige: Smerter, ødem

(c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Svimmelhet, synkope, hodepine og asteni er normalt av mild karakter og det er større sannsynlighet for at disse bivirkningene inntreffer i begynnelsen av behandling.

Hos pasienter med hjertesvikt, kan forverring av hjertesvikt og væskeretensjon oppstå under opptitrering av karvediloldose (se pkt. 4.4).

Hjertesvikt er en frekvent innrapportert bivirkning både ved placebo og karvedilolbehandling hos pasienter (14,5 % og 15,4 %, da fortrinnsvis hos pasienter med venstre ventrikel dysfunksjon etter akutt hjerteinfarkt).

Reversibel forverring av nyrefunksjonen er observert med karvedilolbehandling hos kroniske hjertesviktpasienter med lavt blodtrykk, iskemisk hjertesykdom og diffus karsykdom og/eller underliggende nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.4).

Følgende bivirkninger er identifisert ved bruk av karvedilol etter markedsføring. Fordi disse hendelsene er rapportert fra en populasjon av usikker størrelse, er en pålitelig estimering av frekvensen og/eller etablering av årsakssammenheng med eksponering av legemiddel, ikke alltid mulig.

Som klasse, kan beta-adrenerge reseptorblokkere føre til manifestering av latent diabetes, at manifestert diabetes forverres, og at regulering av blodsukkeret hemmes.

Hjertesykdommer

Sinusalrest kan forekomme hos predisponerte pasienter (f.eks. eldre pasienter eller pasienter med allerede eksisterende bradykardi, sinusknutedysfunksjon eller atrioventrikulært blokk).

Karvedilol kan forårsake urininkontinens hos kvinner som vil opphøre ved avbrudd i behandlingen.

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 Statens legemiddelverk: **Error! Hyperlink reference not valid.** www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

I tilfelle overdose, kan alvorlig hypotensjon, bradykardi, hjertesvikt, kardiogenisk sjokk, sinusarrest og hjertestans forekomme. Pusteproblemer, bronkospasme, oppkast, forstyrret bevissthet og generelle anfall kan også forekomme.

Behandling

I tillegg til generell støttebehandling, må vitale parametere overvåkes og korrigeres, om nødvendig under intensiv behandlings forhold.

Atropin kan brukes i behandling av overdreven bradykardi, mens i behandling av ventrikkelfunksjon anbefales intravenøs glukagon, eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin). Hvis positiv inotropisk effekt er påkrevet, bør man vurdere behandling med fosfodiesterase hemmere (PDE). Hvis perifer vasodilatasjon dominerer intoksikasjonsprofilen, bør norfenephine eller noradrenalin gis med kontinuerlig overvåking av sirkulasjonen. I tilfelle av legemiddel-resistent bradykardi, bør behandling med pacemaker igangsettes.

For bronkospasme, bør β -sympatomimetika (som aerosol eller intravenøs) gis, eller man kan gi aminofyllin intravenøst, enten som langsam injeksjon eller infusjon. I tilfelle slag, anbefales langsam intravenøs injeksjon av diazepam eller clonazepam.

Karvedilol er meget proteinbundet. Derfor kan det ikke elimineres ved dialyse.

Mageskylling eller indusert oppkast kan være nyttig de første få timene etter inntak.

I tilfeller av alvorlig overdose med symptomer for sjokk må støttebehandling fortsettes i en tilstrekkelig lang periode, det vil si helt til pasientens tilstand er stabil. En forlengelse av halveringstid og redistribusjon av karvedilol fra dypere kammer er å forvente.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmadynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, alfa- og betablokkere

ATC kode: C07AG02

Karvedilol er en vasodilaterende ikke-selektiv betablokker som reduserer perifer vaskulær motstand gjennom selektiv alfa 1-reseptor-blokade og undertrykker renin-angiotensinsystemet gjennom ikke-selektive betablokade. Plasma-reninaktivitet reduseres og væskeretensjon er sjelden.

Noen av begrensningene ved tradisjonelle beta-blokkere ser ikke ut til å være tilfellet for noen vasodilaterende betablokkere som f.eks. karvedilol.

Karvedilol har ingen inneboende sympatomimetisk aktivitet (ISA). På samme måte som propranolol har det membranstabiliserende egenskaper.

Karvedilol er en racemat av to stereoisomerer. Begge enantiomere ble funnet å ha alfa-adrenerge blokkeringsaktivitet i dyremodeller. Ikke-selektiv beta₁- og beta₂-adrenoseptor blokade skyldes først og fremst S(-) enantiomer.

De antioksidante egenskapene ved karvedilol og dets metabolitter har vært påvist i *in vitro* og *in vivo* dyrestudier og *in vitro* i en rekke menneskelige celletyper.

Kliniske studier har vist at balansen mellom de vasodilaterende og betablokkerende effektene av karvedilol gir følgende effekter:

Hos hypertensive pasienter assosieres ikke en reduksjon i blodtrykk med en samtidig økning i perifer motstand, som man kan se ved rene betablokkere. Hjerterefrekvensen minskes noe. Slagvolum forblir det samme. Renal blodstrøm og nyrefunksjon forblir normal, det samme gjelder også perifer blodstrøm, derfor ser man sjeldent kalde ekstremiteter, som man ofte kan se ved bruk av betablokkere. Hos hypertensive pasienter øker karvedilol plasma noradrenalin-konsentrasjonen.

I forlenget behandling av pasienter med angina, ser karvedilol ut til å ha en anti-iskemisk effekt samt at det ser ut til å lindre smerte. Hemodynamiske studier viste at karvedilol reduserer ventrikulær pre- og etter-belastning med påfølgende forbedring av systolisk og diastolisk funksjon i venstre ventrikkel uten vesentlige endringer i minuttvolum. Hos pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon eller hjertesvikt, har karvedilol en gunstig effekt på hemodynamikk og venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon og -dimensjoner.

Karvedilol har ingen negativ effekt på serum lipid effekt eller elektrolytter. Forholdet mellom HDL (høy konsentrasjon lipoproteiner) og LDL (lav konsentrasjon lipoprotein) forblir normal. Hos hypertensive pasienter med dyslipidemi har det blitt rapportert om gunstige effekter på serumlipider etter seks måneders oral behandling.

Kliniske effekter

Nedsatt nyrefunksjon

Flere åpne studier har vist at karvedilol er et effektivt middel hos pasienter med renal hypertensjon. Dette gjelder også pasienter med kronisk nyresvikt eller de som er i hemodialyse eller etter nyretransplantasjon. Karvedilol forårsaker en gradvis reduksjon av blodtrykket både på dialyse- og ikke-dialysedager. De blodtrykksenkende effektene er sammenlignbare med dem som er sett hos pasienter med normal nyrefunksjon. På grunnlag av resultatene som ble oppnådd i de sammenlignende studiene på hemodialyserte pasienter, ble det konkludert at karvedilol var mer effektivt og bedre tolerert enn kalsiumblokkere.

I to studier, ble karvedilol 25 mg forskrevet to ganger daglig og sammenlignet med andre kjente antianginale legemidler hos pasienter med kronisk stabil angina pectoris. Doseregimene i studiene var de som er mest brukt i klinisk praksis. Begge studiene var dobbeltblindet, parallell gruppedesign og hovedmålet var total treningstid (TET).

Studie nr.:	Kontroll (dosering)	Antall pasienter karvedilol/komparator legemiddel	Behandlingslengde
060	Verapamil (120 mg, tre ganger daglig)	126/122	12 uker
061	Isosorbiddinitrat depot (40 mg to ganger daglig)	93/94	12 uker

Resultatene fra begge studiene viste tydelig at for TET ved lavt blodlegemiddelnivå etter 12 ukers behandling var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene. Risikoforholdene fra Cox proporsjonal hasardmodell viste imidlertid en tendens til fordel for karvedilol, noe som indikerer at

karvedilol i gjennomsnitt var 114 % like effektiv som verapamil (90 % KI: 85-152 %) og like effektiv som isosorbiddinitrat (90 % KI: 96-185 %). Dette var også tilfellet for tid til angina (TTA) og ST-segmentdepresjon (TST) i utgangspunktet. Økningen i TET var omtrent 50 sekunder i alle grupper. Forbedringene for TTA og TST var omtrent 30 sekunder, som er klinisk relevant.

I studien 060, en 48-timers målinger av Holter overvåkningsdata ble det vist en reduksjon i antall og varighet av ST-segmentdepresjoner (stille myokardisk iskemi) i begge behandlingsgruppene. Karvedilol reduserte også premature atrielle og ventrikulære kontraksjoner (PAC, PVC), doble PVC, og løp.

Kronisk hjertesvikt

Karvedilol reduserer dødelighet og sykehusinnleggelser betydelig, og forbedrer symptomer og venstre ventrikkelfunksjon hos pasienter med iskemisk eller ikke-iskemisk kronisk hjertesvikt. Effekten av karvedilol er doseavhengig.

Pasienter med hjertesvikt som har nedsatt nyrefunksjon

Carvedilol reduserer sykkelighet og dødelighet hos dialysepasienter med dilatert kardiomyopati, samt dødelighet av alle årsaker, kardiovaskulær dødelighet og dødelighet grunnet hjertesvikt, eller første sykehusinnleggelse hos pasienter med hjertesvikt som har mild til moderat ikke-dialyseavhengig kronisk nyresykdom. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske studier, inkludert et stort antall pasienter (> 4000), med mild til moderat kronisk nyresykdom støtter behandling med karvedilol hos pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon, med eller uten symptomatisk hjertesvikt, for å redusere forekomsten av dødelighet av alle årsaker, så vel som hendelser relatert til hjertesvikt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av karvedilol hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått på grunn av begrenset antall og størrelse av studier. Tilgjengelige studier fokuserer på behandling av pediatrik hjertesvikt som skiller seg fra sykdommen hos voksne når det gjelder karakteristika og etiologi. På grunn av det lille antallet deltakere sammenlignet med studier på voksne og en generell mangel på en optimalt doseringsplan for barn og ungdom, er ikke tilgjengelige data tilstrekkelig til å etablere en pediatrik sikkerhetsprofil for karvedilol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Karvedilol absorberes raskt etter oralt inntak. Hos friske individer vil maksimal konsentrasjon av serum oppnås omtrent 1 time etter inntak. Absolutte biotilgjengelighet av karvedilol hos mennesker er omtrent 25 %.

Det finnes en lineær sammenheng mellom dose og serumkonsentrasjon av karvedilol. Matinntak hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten ved maksimal serumkonsentrasjon, selv om tid brukt til å nå maksimal serumkonsentrasjon forlenges.

Etter oral administrering av en 25 mg kapsel til friske personer, absorberes karvedilol raskt med en maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 21 mg/ml som er oppnådd etter ca. 1,5 time (t_{max}). C_{max} -verdiene er lineært relatert til dosen. Etter oral administrering gjennomgår karvedilol omfattende «first-pass» metabolisme som resulterer i en absolutt biotilgjengelighet på 25 % hos friske menn. Karvedilol er et racemat, og S-(-)-enantiomerer synes å metaboliseres raskere enn R-(+)-enantiomerer, noe som gir en absolutt oral biotilgjengelighet på 15 % sammenlignet med 31 % for kun R-(+)-enantiomerer. Den maksimale plasmakonsentrasjonen av R-karvedilol er omtrent 2 ganger høyere enn for S-karvedilol.

In vitro studier har vist at karvedilol er et substrat for effluks P-glykoproteintransportør. Funksjonen til P-glykoprotein i nærvær av karvedilol ble også bekreftet *in vivo* hos friske personer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten, oppholdstiden, eller den maksimale serumkonsentrasjonen, selv om tiden for å nå maksimal serumkonsentrasjon er forsinket.

Distribusjon

Karvedilol er meget proteinbundet. Plasma proteinbindingen er omtrent 98 til 99 %. Distribusjonsvolum er omtrent 2 l/kg og øker hos pasienter med skrumplever.

Biotransformasjon

Studier gjort på mennesker og dyr viser at karvedilol metaboliseres i stor grad til flere metabolitter som skilles hovedsakelig ut i gallen. Førstepassagemetabolisme etter oralt inntak er omtrent 60-75 %. Enterohepatiske sirkulasjon av modersubstansen er påvist hos dyr.

Karvedilol metaboliseres i stor grad i leveren, glukuronidering er en av de viktigste reaksjonene. Demetylering og hydroksylering ved fenolringen produserer 3 aktive metabolitter med blokkerende aktivitet for beta-adrenerge reseptorer.

Ifølge prekliniske studier, beta-blokkere aktivitet ved metabolitter 4 - er hydroxyphenol omtrent 13 ganger høyere enn for karvedilol. De tre aktive metabolittene har en svak vasodilaterende aktivitet sammenlignet med karvedilol. Hos mennesker er konsentrasjonene omtrent 10 ganger lavere enn hos morsubstansen. To av karbazolhydroksymetabolittene er ekstremt kraftige antioksidanter, og viser en potens 30-80 ganger større enn karvedilol.

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

Studier hos friske frivillige og hos pasienter har vist at R-enantiomeren hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6. S-enantiomeren metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 og CYP2C9.

Genetisk polymorfisme

Resultatene av kliniske farmakokinetiske studier hos mennesker har vist at CYP2D6 spiller en viktig rolle i metabolismen av R- og S-karvedilol. Som en konsekvens øker plasmakonsentrasjonene av R- og S-karvedilol hos langsomme CYP2D6-metaboliserere. Betydningen av CYP2D6-genotype i farmakokinetikken til R- og S-karvedilol ble bekreftet i farmakokinetiske populasjonsstudier, mens andre studier ikke bekreftet denne observasjonen. Det ble konkludert med at genetisk polymorfisme for CYP2D6 kan være av begrenset klinisk betydning.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstiden for eliminasjon av karvedilol er omtrent 6 timer. Plasma klareringen er omtrent 500-700 ml/ min. Eliminering skjer hovedsakelig i gallen og ekskresjon gjennom avføring. En mindre del elimineres i nyrene i form av ulike metabolitter.

Etter én enkelt oral administrering med 50 mg karvedilol, vil rundt 60 % bli skilt ut i gallen og eliminert med avføringen i form av metabolitter, i løpet av 11 dager. Etter én enkelt oral dose vil kun ca. 16 % bli skilt ut via urinen i form av karvedilol eller dets metabolitter. Urinutskillelsen av umetabolisert karvedilol representerer mindre enn 2 %. Etter en intravenøs infusjon med 12,5 mg karvedilol til friske frivillige, nådde plasmaclearance av karvedilol ca. 600 ml/min og eliminasjonshalveringstiden ca. 2,5 timer. Eliminasjonshalveringstiden av en 50 mg kapsel observert hos de samme individene var 6,5 timer, noe som også korresponderer med absorpsjonshalveringstiden til kapselen. Etter inntak er kroppsclearance av S-karvedilol omtrent det doble av R-karvedilol.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos noen hypertensive pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min), ble en økning i plasma karvedilol-konsentrasjoner på omtrent 40-50 % sett sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon økte også med et gjennomsnitt på 10-20 %, det forelå uansett store variasjoner innen

resultatene. Da karvedilol primært skilles ut via avføring er signifikant akkumulasjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon usannsynlig.

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon foreligger det ikke noe behov for å endre karvedilol-dosering (se avsnitt 4.2)

Pasienter med leversvikt

Hos pasienter med skrumplever, økes karvedilol systematiske tilgjengelighet med 80% grunnet redusert førstepassasjemetabolisme. Derfor kan karvedilol ha kontraindikasjoner ved bruk til pasienter med klinisk påvist nedsatt leverfunksjon (se avsnitt 4.3 Kontraindikasjoner).

Ved bruk hos eldre

Alder har ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetiske parametre ved bruk av karvedilol hos hypertensive pasienter. En studie utført blant eldre hypertensive pasienter viste ingen forskjell mellom bivirkningsprofil hos denne gruppen og yngre pasienter. En annen studie utført blant eldre pasienter med koronarsykdom viste ingen forskjell i rapporterte bivirkninger versus de bivirkninger rapportert blant yngre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelig informasjon angående farmakokinetiske parametre ved bruk av karvedilol hos pasienter yngre enn 18 år er begrenset. Vektrelatert clearance hos barn og ungdom er signifikant høyere enn hos voksne.

Diabetespasienter

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes har det ikke blitt observert effekt av karvedilol på blodsukker (fastende eller etter måltid) og glykosylert hemoglobin A1. Det var derfor ikke nødvendig å endre dosen av antidiabetika.

Hos pasienter med type 2 diabetes hadde karvedilol ingen statistisk signifikant innvirkning på glukose toleransetest. Hos ikke-diabetiske hypertensive pasienter med endret insulin-sensibilitet (Syndrom X), økte karvedilol insulinsensibiliteten. Det samme resultatet er observert hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes.

Hjertesvikt

I en studie utført på 24 pasienter med hjertesvikt, var clearance av R-og S-karvedilol betydelig lavere enn tidligere anslått i friske frivillige. Disse resultatene antydte at farmakokinetikk til R-og S-karvedilol endres betydelig ved hjertesvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, og kreftfremkallende potensiale.

Karvedilol viste ikke mutagent- eller kreftfremkallende potensiale.

Teratogenitet

Det er ingen bevis fra dyrestudier for at karvedilol har noen teratogene effekter.

Høye doser av karvedilol hemmet fertilitet og hadde innvirkning på graviditet hos rotter (økt resorpsjon). Redusert fostervekt og forsinket utvikling av skjelettet ble også observert hos rotter. Embryotoksisitet (økt postimplantasjonstap) forekom hos rotter og kaniner ved doser på henholdsvis 200 mg/kg og 75 mg/kg (38 til 100 ganger maksimalt anbefalt dose hos mennesker (Maximum Recommended Human Dose (MRHD))).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablett kjerne

Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Krysspovidon (Type A)
Krysspovidon (Type B)
Povidon 30
Sakkarose
Magnesiumstearat

Drasjering

Makrogol 400
Polysorbat 80
Titandioksid (E 171)
Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i temperaturer over 30 ° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC / PE / PVDC - Aluminium:

Pakningsstørrelser: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 og 1000 filmdrasjerte tabletter.

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med hvit kork av gjennomsiktig polyetylen.
Pakningsstørrelser: 30, 50, 60, 100, 250, 500 og 1000 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6,25 mg: 11-8803

12,5 mg: 11-8804

25 mg: 11-8805

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.06.2012

Dato for siste fornyelse: 26.08.2015

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2023