

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdragerad tablett
Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdragerad tablett
Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdragerad tablett:

1 tablett innehåller 6,25 mg carvedilol.

Hjälpämne(n) med känd effekt: 1 tablett innehåller 57,25 mg laktosmonohydrat och 1,250 mg sackaros.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdragerad tablett:

1 tablett innehåller 12,5 mg carvedilol.

Hjälpämne(n) med känd effekt: 1 tablett innehåller 114,5 mg laktosmonohydrat och 2,5 mg sackaros.

Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdragerad tablett:

1 tablett innehåller 25 mg carvedilol.

Hjälpämne(n) med känd effekt: 1 tablett innehåller 229 mg laktosmonohydrat och 5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg filmdragerad tablett

Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F57"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg filmdragerad tablett

Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F58"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Carvedilol Aurobindo 25 mg filmdragerad tablett

Filmdragerade tabletter, vita till benvita, ovala, med "F59"präglat på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni

Kronisk stabil angina pectoris

Tilläggsbehandling vid måttlig till svår stabil kronisk hjärtsvikt

4.2 Dosering och administreringssätt

Oral användning.

Essentiell hypertoni

Carvedilol Aurobindo kan användas vid behandling av hypertoni som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång dagligen rekommenderas. Högsta rekommenderade enskilda dos är dock 25 mg och högsta rekommenderade dagliga dos är 50 mg.

Vuxna:

Rekommenderad startdos är 12,5 mg en gång dagligen under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg per dag. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan.

Äldre:

Rekommenderad startdos vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket även kan vara tillräckligt för fortsatt behandling.

Om det terapeutiska svaret är otillräckligt vid denna dos, kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan.

Kronisk stabil angina pectoris:

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Vuxna

Rekommenderad startdos är 12,5 mg två gånger dagligen under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen gradvis ökas ytterligare i intervall om två veckor eller mer sällan till rekommenderad högsta dos på 100 mg dagligen uppdelat på två doser (två gånger dagligen).

Äldre

Rekommenderad startdos är 12,5 mg två gånger dagligen under de två första dagarna. Behandlingen fortsätter därefter med en dos på 25 mg två gånger dagligen, vilket är den rekommenderade högsta dagliga dosen.

Hjärtsvikt:

Carvedilol Aurobindo ges vid måttlig till svår hjärtsvikt som tillägg till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten ska vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt) och basterapin måste vara stabiliserad minst 4 veckor innan behandlingen. Dessutom bör patienten ha en minskad vänsterkammarejektionsfraktion och puls > 50 slag/minut, samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (se avsnitt 4.3).

Startdosen är 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor. Om denna dos tolereras kan dosen långsamt ökas i intervall om minst två veckor upp till 6,25 mg två gånger dagligen, därefter upp till 12,5 mg två gånger dagligen och slutligen upp till 25 mg två gånger dagligen. Dosen ska ökas till högsta nivå som tolereras av patienten.

Rekommenderad högsta dos är 25 mg två gånger dagligen för patienter som väger mindre än 85 kg, och 50 mg två gånger dagligen för patienter som väger över 85 kg, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En dosökning till 50 mg två gånger dagligen ska ske försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Övergående försämring av symtom på hjärtsvikt kan förekomma i början av behandlingen eller vid dosökning, särskilt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller patienter som står på behandling med höga doser diuretika. Detta kräver vanligtvis inte att behandlingen avbryts, men dosen bör inte ökas. Patienten ska övervakas av läkare/kardiolog under två timmar efter att behandlingen inleds eller dosen ökas. Före varje dosökning ska en undersökning göras med avseende på eventuella symtom på försämrad hjärtsvikt eller symtom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och -rytm). Försämring av hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom att öka

diuretikadosen, och karvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är stabil. Om bradykardi uppkommer eller i fall med förlängning av AV-överledningen, ska digoxinnivån först kontrolleras. I vissa fall kan det bli nödvändigt att minska karvediloldosen eller att tillfälligt sätta ut behandlingen helt. Även i dessa fall kan titrering av karvediloldosen ofta fortsätta framgångsrikt.

Under dositering ska njurfunktion, trombocyter och glukos (vid NIDDM och/eller IDDM) kontrolleras regelbundet. Efter dositering kan dock kontrollernas frekvens minskas.

Om karvedilol har satts ut i mer än två veckor, ska behandlingen åter inledas med 3,125 mg två gånger dagligen och gradvis ökas enligt ovanstående rekommendationer.

Njurinsufficiens

Dosen måste fastställas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar finns ingen evidens för att någon justering av karvediloldosen hos patienter med nedsatt njurfunktion är nödvändig.

Måttligt nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan vara nödvändig.

Pediatrisk population (< 18 år)

Karvedilol rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av otillräckliga data gällande karvedilols effekt och säkerhet.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilols effekt och bör övervakas mer noggrant.

Liksom vid andra betablockerare och särskilt hos patienter med kranskärslssjukdom ska utsättande av karvedilol ske gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna ska intas med tillräcklig mängd vätska. Det rekommenderas att hjärtsviktpatienter tar karvedilol tillsammans med föda för att få en långsammare absorption och minska risken för ortostatisk hypotoni.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hjärtsvikt klass IV enligt NYHA:s klassificering för hjärtsvikt med markant vätskeretention eller överbelastning som kräver intravenös inotrop behandling.
- Akut lungemboli
- Kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion
- Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom)
- AV-block grad II eller III (om inte en permanent pacemaker finns)
- Svår bradykardi (< 50 slag per minut)
- Sjuka sinus-syndrom (inklusive sinoatrialt block)
- Kardiogen chock
- Svår hypotoni (systoliskt blodtryck under 85 mmHg)
- *Cor pulmonale*
- Prinzmetals angina
- Obehandlad feokromocytom
- Metabolisk acidosis
- Svåra störningar i perifer arteriell blodcirkulation
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare)
- Samtidig intravenös behandling med verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.5)
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar som särskilt ska övervägas hos hjärtsviktpatienter

För patienter med kronisk hjärtsvikt bör karvedilol huvudsakligen administreras som tillägg till diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Inledande av behandling ska ske under övervakning av specialistläkare. Behandling bör endast inledas om patienten har stabiliserats med konventionell basterapi under minst 4 veckor. Patienter med svår hjärtsvikt, salt- och vätskebrist, äldre patienter eller patienter med lågt basblodtryck ska övervakas under cirka 2 timmar efter den första dosen eller efter dosökning, eftersom hypotoni kan uppstå. Hypotoni på grund av kraftig vasodilatation behandlas inledningsvis genom att minska diuretikadosen. Om symtomen kvarstår kan dosen ACE-hämmare minskas. Vid behandlingens början eller under titrering av karvedilol kan försämring av hjärtsvikt eller vätskeretention förekomma. I dessa fall bör diuretikadosen ökas. I vissa fall kan det dock bli nödvändigt att minska eller sätta ut behandlingen med Carvedilol. Karvediloldosen ska inte ökas innan symtom orsakade av försämrad hjärtsvikt eller hypotoni på grund av vasodilatation är under kontroll.

Ifall det är nödvändigt att behandla patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass IV med karvedilol bör det göras med särskild försiktighet, eftersom det hittills finns få data om denna grupp av patienter. Det rekommenderas att följa instruktionerna som anges i detta avsnitt.

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

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

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

Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten av karvedilol hos patienter med instabil angina är det av största vikt att iakttä försiktighet, om dessa symtom föreligger.

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

Övriga varningar gällande karvedilol och betablockerare i allmänhet

Läkemedel med icke-selektiv betablockerande effekt kan framkalla bröstsmärta hos patienter med Prinzmetals angina. Det finns ingen klinisk erfarenhet av karvedilol hos dessa patienter, även om karvedilols alfablockerande effekt kan förhindra sådana symtom. Försiktighet ska dock iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt Prinzmetals angina.

Patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom med tendens till bronkospasm och som inte behandlas med läkemedel peroralt eller via inhalation, bör endast ges karvedilol om den förväntade förbättringen uppväger eventuella risker. Patienter med tendens till bronkospasm kan utveckla respiratorisk distress på grund av en möjlig ökning av motståndet i luftvägarna. Patienter med respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm ska därför inte behandlas med karvedilol (se avsnitt 4.3).

Karvedilol kan maskera symtom och tecken på akut hypoglykemi. Försämrad blodsockerkontroll kan emellanåt förekomma hos patienter med diabetes mellitus och hjärtsvikt i samband med karvedilolbehandling. Därför krävs noggrann övervakning genom regelbundna blodsockermätningar hos diabetespatienter som behandlas med karvedilol, särskilt under dositering, samt vid behov justering av läkemedel mot diabetes (se avsnitt 4.5). Blodsockernivåerna bör även kontrolleras noggrant efter en längre tids fasta.

Å andra sidan har ett flertal studier visat att kärlvidgande betablockerare, t.ex. karvedilol, har en mer gynnsam effekt på glukos- och lipidvärdena. Karvedilol har visat sig ha lätt insulinsensibiliserande egenskaper och kan lindra vissa manifestationer av metabolt syndrom.

Karvedilol kan maskera symtom och tecken på tyreotoxikos.

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om pulsen minskar till färre än 55 slag per minut och symtom associerade med bradykardi uppstår, ska karvediloldosen minskas.

Då karvedilol används samtidigt som kalciumkanalblockerare, t.ex. verapamil och diltiazem, eller andra antiarytmika, särskilt amiodaron, måste patientens blodtryck och EKG kontrolleras. Samtidig intravenös administrering bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Cimetidin ska endast administreras samtidigt med försiktighet, eftersom effekten av karvedilol kan förstärkas (se avsnitt 4.5).

Patienter som använder kontaktlinser bör informeras om att tårproduktionen kan minska.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av karvedilol till patienter som tidigare haft allvarliga överkänslighetsreaktioner och till dem som genomgår hyposensibiliseringsbehandling, eftersom betablockerare kan öka känsligheten för allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av betablockerare till patienter med psoriasis, eftersom hudreaktioner kan förvärras.

Allvarliga hudreaktioner: Mycket sällsynta fall av svåra hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS) har rapporterats under behandling med karvedilol (se även avsnitt 4.8). Carvedilol Aurobindo ska sättas ut permanent hos patienter som får svåra hudreaktioner som kan vara orsakade av karvedilol.

Interaktioner med andra läkemedel: Det förekommer viktiga farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner med andra läkemedel (t.ex. digoxin, ciklosporin, rifampicin, anestetika, antiarytmika, se avsnitt 4.5).

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom, eftersom betablockerare kan förvärra symtomen på sjukdom. Detsamma gäller de som lider av Raynauds syndrom, då symtomen kan förvärras.

Patienter med känd dålig metabolism av debrisoquin ska övervakas noggrant under behandlingens inledning (se avsnitt 5.2).

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad ska inte karvedilol ges till patienter med labil eller sekundär hypertoni, komplett grenblock, tendens till posturalt blodtrycksfall (ortostatism), akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamisk relevant obstruktion av hjärtklaffar eller hjärtats utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium, samtidig behandling med α 1-receptorantagonist eller α 2-receptorantagonist.

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

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

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

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

Karvedilol innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiarytmika.

Enstaka fall av överledningsstörningar (i sällsynta fall med hemodynamisk påverkan) har rapporterats då karvedilol och diltiazem, verapamil och/eller amiodaron getts samtidigt peroralt. Liksom med andra betablockerare bör EKG och blodtryck kontrolleras noggrant vid samtidig administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil och diltiazem på grund av risken för störningar i AV-överledningen eller risk för hjärtsvikt (synergieffekt). Noggrann övervakning ska ske vid samtidig administrering av karvedilol och behandling med amiodaron (peroralt) eller antiarytmika klass I. Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter inledande av behandling med betablockerare hos patienter som behandlas med amiodaron. Vid samtidig intravenös behandling med antiarytmika klass Ia eller Ic föreligger risk för hjärtsvikt.

Samtidig behandling med reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och monoaminoxidashämmare (undantaget MAO-B-hämmare) kan leda till ytterligare minskning av hjärtfrekvens samt hypotoni. Övervakning av vitala funktioner rekommenderas.

Dihydropyridiner.

Administrering av dihydropyridiner och karvedilol bör ske under noggrann övervakning, eftersom hjärtsvikt och svår hypotoni har rapporterats.

Nitrater.

Förstärkta hypotensiva effekter.

Hjärtglykosider.

En ökning av digoxinnivåerna vid steady state med cirka 16 % och av digitoxin med cirka 13 % har rapporterats hos patienter med hypertoni i samband med samtidig användning av karvedilol och digoxin. Kontroll av digoxinkoncentrationen i plasma rekommenderas vid insättande, avbrytande eller justering av karvedilolbehandling.

Övriga antihypertensiva läkemedel.

Karvedilol kan förstärka effekten av andra samtidigt administrerade antihypertensiva läkemedel (t.ex. α_1 -receptorantagonister) och läkemedel med antihypertensiva biverkningar, såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande läkemedel samt alkohol.

Cyklosporin och takrolimus.

Måttliga öknings av genomsnittliga cyklosporinkoncentrationer har observerats efter inledande av karvedilolbehandling hos 21 njurtransplanterade patienter som led av kronisk vaskulär rejektion. Hos cirka 30 % av patienterna var cyklosporindosen tvungen att minskas för att hålla cyklosporinkoncentrationerna inom terapeutiskt intervall, medan ingen justering var nödvändig hos övriga. I genomsnitt minskades cyklosporindosen med cirka 20 % hos dessa patienter. På grund av skillnader i behov av dosjustering mellan individer rekommenderas att cyklosporinkoncentrationerna kontrolleras noggrant efter inledande av karvedilolbehandling och att cyklosporindosen justeras efter behov. Intravenöst administrerat ciklosporin förväntas inte interagera med karvedilol. Dessutom finns det bevis för att CYP3A4 är inblandat i metabolismen av karvedilol. Takrolimus är ett substrat för P-glykoprotein och CYP3A4, och därmed kan dess farmakokinetik också påverkas av karvedilol genom dessa interaktionsmekanismer.

Såväl hämmare som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan stereoselektivt förändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol, vilket leder till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol (se avsnitt 5.2). Några exempel som observerats hos patienter eller friska försökspersoner redovisas nedan, dock utan att utgöra en fullständig redogörelse.

Amiodaron.

En *in vitro*-studie av humana levermikrosomer visade att amiodaron och desetylamiodaron hämmar oxidering av R- och S-karvedilol. Dalkoncentrationen av R- och S-karvedilol visade en signifikant 2,2-faldig ökning hos patienter med hjärtsvikt som tog karvedilol och amiodaron samtidigt, jämfört med patienter som tog karvedilol som monoterapi. Effekten på S-karvedilol tillskrevs desetylamiodaron, en metabolit av amiodaron, som är en potent hämmare av CYP2C9. Övervakning av betablockaden rekommenderas för patienter som behandlas med både karvedilol och amiodaron.

Fluoxetin och paroxetin.

I en randomiserad cross over-studie på 10 patienter med hjärtsvikt resulterade samtidig administrering av karvedilol och fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, i stereoselektiv hämning av karvedilolmetabolismen, med en 77-procentig ökning av genomsnittlig AUC för R-enantiomeren och en icke statistiskt signifikant 35-procentig ökning av genomsnittlig AUC för S-enantiomeren jämfört med placebogruppen. Dock sågs ingen skillnad avseende biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av en engångsdos paroxetin, en potent CYP2D6-hämmare, på karvedilols farmakokinetik studerades på 12 friska försökspersoner efter en peroral engångsdos. Trots en signifikant ökning av exponeringen för R- och S-karvedilol sågs inga kliniska effekter hos de friska försökspersonerna.

Alkohol: Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter, vilket kan förstärka blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är lösligt i etanol, kan alkohol påverka hastigheten och/eller omfattningen av den intestinala absorptionen av karvedilol. Dessutom metaboliseras karvedilol delvis av CYP2E1, ett enzym som både induceras och hämmas av alkohol.

Grapefruktjuice: Konsumtion av en engångsportion på 300 ml grapefruktjuice har visats orsaka en 1,2-faldig ökning av AUC för karvedilol jämfört med vatten. Även om den kliniska relevansen av denna observation är oklar, bör patienterna undvika samtidigt intag av grapefruktjuice, åtminstone tills ett stabilt dos-responsförhållande har åstadkommit.

Antidiabetika inklusive insulin.

Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas. Symtom på hypoglykemi kan maskeras. Hos diabetespatienter krävs regelbundna kontroller av blodsockernivåer.

Klonidin.

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

Inhalationsanestetika.

Försiktighet tillråds vid anestesi på grund av karvedilols och vissa anestetikas synergistiska, negativa inotropa och hypotona effekter.

NSAID, östrogener och kortikosteroider.

Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och beta-adrenerga blockerare kan resultera i höjt blodtryck och försämrad blodtryckskontroll. Karvedilols antihypertensiva effekt minskar på grund av vätske- och natriumretention.

Läkemedel som inducerar eller hämmar cytokrom P450-enzym.

Patienter som behandlas med läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. cimetidin, ketokonazol, fluoxetin, haloperidol, verapamil, erytromycin) cytokrom P450-enzym måste övervakas noggrant under samtidig behandling med karvedilol, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan minska av de första läkemedlen och öka av enzymhämmare.

Rifampicin minskade plasmanivåerna av karvedilol med cirka 70 %. Cimetidin ökade AUC med cirka 30 %, men ledde inte till någon förändring i C_{max}. Försiktighet kan vara nödvändigt hos patienter som behandlas med inducerare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. rifampicin, eftersom serumnivåerna av karvedilol kan minskas, eller hämmare av oxidaser med blandade funktioner, t.ex. cimetidin, eftersom serumnivåerna kan öka. Baserat på att cimetidin har en relativt liten effekt på karvedilols läkemedelsnivåer är sannolikheten för kliniskt betydelsefull interaktion minimal.

Sympatomimetika med alfa-mimetiska och beta-mimetiska effekter.

Risk för hypertoni och kraftig bradykardi.

Ergotamin.

Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande läkemedel.

Ökad neuromuskulär blockad.

Beta-agonistiska bronkdilaterare.

Icke-kardioselektiva betablockerare motverkar den bronkdilaterande effekten av beta-agonistiska bronkdilaterare. Noggrann patientövervakning rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amningGraviditet

Det finns inte tillräckliga data gällande användning av karvedilol till gravida kvinnor. Studier på djur har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är inte känd.

Betablockerare minskar placentaperfusionen, vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd samt ofullgångna och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi, hypotoni, bradykardi, andningsdepression och hypotermi) förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Risken för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet är förhöjd under tiden efter födseln. Karvedilol ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt (dvs. om den eventuella nyttan för modern uppväger eventuella risker för fostret/det nyfödda barnet). Behandlingen ska avbrytas 2–3 dagar före förväntad födelse. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 2–3 dagarna i livet.

Amning

Karvedilol är lipofilt och enligt resultat från studier på ammande djur utsöndras karvedilol och dess metaboliter i bröstmjolk, och mödrar som behandlas med karvedilol ska därför inte amma. Utsöndring av karvedilol i bröstmjolk har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa individer kan uppleva försämrad uppmärksamhet, särskilt vid inledning och justering av behandlingen. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning, vid byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

(b) Lista över biverkningar

Riskerna för de flesta biverkningar som associeras med karvedilol är lika över alla indikationer.

Undantag beskrivs i undersektion (c).

Frekvenskategorierna är följande:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $\geq 1/10\ 000$

Infektioner och infestationer

Vanliga: Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi

Sällsynta: Trombocytopeni

Mycket sällsynta: Leukopeni

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Överkänslighet (allergisk reaktion)

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, nedstämdhet

Mindre vanliga: Sömnsvårigheter, förvirring, mardrömmar, hallucinationer

Mycket sällsynta: Psykoser

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Presynkopé, synkopé, parestesier

Ögon

Vanliga: Försämrad syn, minskad tårproduktion (torra ögon), ögonirritation

Hjärtat

Mycket vanliga: Hjärtsvikt

Vanliga: Bradykardi, ödem, hypervolemi, vätskeretention

Mindre vanliga: AV-block, angina pectoris

Blodkär

Mycket vanliga: Hypotoni

Vanliga: Ortostatisk hypotoni, störningar i perifer blodcirkulation (kalla extremiteter, perifer vaskulär sjukdom, försämring av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen), hypertoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter

Sällsynta: Nästäppa

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta

Mindre vanliga: Förstoppning

Sällsynta: Muntorrhet

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GT)

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudreaktioner (t.ex. allergiska hudutslag, dermatit, urtikaria, klåda, psoriasis- eller lichen planusliknande hudlesioner och ökad svettning), alopeci

Mycket sällsynta: Allvarliga hudbiverkningar som Stevens-Johnson syndrom, Toxisk epidermal nekrolys, Erythema multiforme)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Smärta i extremiteter

Njurar och urinvägar

Vanliga: Njursvikt och störningar i njurfunktionen hos patienter med diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens, miktionsbesvär

Mycket sällsynta: Urininkontinens hos kvinnor

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

Mycket vanliga: Asteni (trötthet)

Vanliga: Smärta, ödem

(c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Yrsel, synkopé, huvudvärk och asteni är vanligtvis lindriga och förekommer mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med hjärtsvikt kan försämring av hjärtsvikten och vätskeretention förekomma under titrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkning både hos patienter som behandlas med placebo och som behandlas med karvedilol (14,5 % respektive 15,4 %, hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats under behandling med karvedilol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom och diffus vaskulär sjukdom och/eller bakomliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Nedanstående biverkningar av karvedilol har observerats efter godkännande för försäljning. Eftersom dessa händelser har rapporterats från en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att göra en tillförlitlig uppskattning av deras frekvenser eller att fastställa ett orsakssamband med läkemedelsexponeringen.

Som klass kan betaadrenerga receptorblockerare orsaka att latent diabetes blir manifest, att manifest diabetes försämras och att blodsockerregleringen hämmas.

Hjärtat

Sinusal arrest kan förekomma hos predisponerade patienter (t.ex. äldre patienter eller patienter med redan befintlig bradykardi, sjuka sinus-syndrom eller atrioventrikulärt block).

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor, vilket försvinner vid avbrytande av behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Vid överdosering kan svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusarrest och hjärtstillestånd förekomma. Andningsproblem, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och generella kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmänt stödjande behandling måste vitala funktioner övervakas och vid behov korrigeras på intensivvårdsavdelning.

Atropin kan användas mot kraftig bradykardi, medan intravenöst glukagon eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) rekommenderas som stöd för kammarfunktionen. Om en positiv inotrop effekt krävs bör fosfodiesterashämmare övervägas. Om perifer vasodilatation dominerar överdoseringsprofilen ska norfenefrin eller noradrenalin administreras under kontinuerlig övervakning av cirkulationen. Vid läkemedelsresistent bradykardi bör pacemakerbehandling inledas.

Mot bronkospasm bör β -sympatomimetika (som spray eller intravenöst) ges, eller aminofyllin administreras intravenöst genom långsam injektion eller infusion. Vid kramper rekommenderas långsam intravenös injektion med diazepam eller klonazepam.

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

Magskjölning eller inducerad kräkning kan vara användbara inom de några första timmarna efter intaget.

Vid svår överdosering med symtom på chock måste stödjande behandling fortsättas under en tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd har stabiliserats, eftersom en förlängning av eliminationshalveringstiden och redistributionen av karvedilol från djupare kompartiment är att förvänta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa- och beta-receptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG02

Karvedilol är en vasodilaterande icke-selektiv betablockerare, som minskar det perifera vaskulära motståndet genom selektiv alfa 1-receptorblockad och hämmar renin-angiotensinsystemet genom icke-selektiv betablockad. Reninaktiviteten i plasma minskas och vätskeretention är sällsynt.

Vissa av begränsningarna för traditionella betablockerare verkar inte delas av vissa av de vasodilaterande betablockerarna, såsom karvedilol.

Karvedilol har ingen egentlig sympatomimetisk aktivitet (ISA). Liksom propranolol har det membranstabiliserande egenskaper.

Karvedilol är en racemat av två stereoisomerer. Båda enantiomererna påvisades ha alfaadrenerg blockerande effekt på djurmodeller. Icke-selektiv beta₁- och beta₂- adrenoceptorblockad tillskrivs i huvudsak S(-)-enantiomeren.

Karvedilols och dess metabolers antioxidativa egenskaper har påvisats i djurstudier *in vitro* och *in vivo* samt *in vitro* i ett antal humana celltyper.

Kliniska studier har visat att balansen av vasodilatation och betablockad orsakad av karvedilol resulterar i följande effekter:

Hos patienter med hypertoni associeras en minskning av blodtrycket inte med en samtidig ökning av perifert motstånd, vilket observerats för rena betablockerande läkemedel. Hjärtfrekvensen minskar något. Slagvolymen förblir oförändrad. Det renala blodflödet och njurfunktionen förblir normala, liksom det perifera blodflödet, och därför ses sällan kalla extremiteter, vilket ofta förekommer med betablockerare. Hos patienter med hypertoni ökar karvedilol plasmakoncentrationen av noradrenalin.

Vid långtidsbehandling av patienter med angina har karvedilol setts ha en anti-ischemisk effekt och lindra smärta. Hemodynamiska studier påvisade att karvedilol minskar ventrikulärt pre- och after-load med åtföljande förbättring av systolisk och diastolisk vänsterkammarmfunktion utan signifikanta förändringar i hjärtminutvolymen. Hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion eller hjärtsvikt har karvedilol en gynnsam effekt på hemodynamiken samt vänsterkammarejektionsfraktion och dimensioner.

Karvedilol har ingen negativ effekt på serumlipidprofilen eller elektrolyter. HDL (high-density lipoproteins)/LDL (low-density lipoproteins)-kvoten förblir normal, och hos hypertensiva patienter med dyslipidemi har positiva effekter på serumlipiderna rapporterats efter 6 månaders oral behandling.

Klinisk effekt

Nedsatt njurfunktion: Flera öppna studier har visat att karvedilol är ett effektivt läkemedel hos patienter med renal hypertension. Detsamma gäller för patienter med kronisk njursvikt eller patienter på hemodialys eller efter njurtransplantation. Karvedilol orsakar en gradvis reduktion i blodtrycket både på dialysdagar och dagar utan dialys, och de blodtryckssänkande effekterna är jämförbara med de som ses hos patienter med normal njurfunktion. Baserat på resultat från jämförande studier på patienter som genomgår hemodialys, drogs slutsatsen att karvedilol var mer effektivt än kalciumkanalblockerare och tolererades bättre.

I två studier jämfördes karvedilol 25 mg två gånger dagligen med andra antianginala läkemedel med känd effekt hos patienter med kronisk stabil ansträngningsangina. De valda dosregimerna var sådana som i stor utsträckning användes i klinisk praxis. Båda prövningarna var dubbelblinda parallellgruppsstudier. Det primära objektivet var total arbetstid (TET).

Studie nr:	Kontroll (dos)	Antal patienter karvedilol/referensläkemedel	Behandlingstid
060	Verapamil (120 mg t.i.d.)	126/122	12 veckor
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 veckor

Resultaten från båda prövningarna visade klart att det för TET vid dalnivåer av läkemedel i blodet efter 12 veckors behandling inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna. Riskförhållandena erhållna från Cox proportionella riskmodell visade dock en trend till förmån för karvedilol som indikerade, att karvedilol i genomsnitt var 114 % lika effektivt som verapamil (90 % KI: 85–152%) och 134 % lika effektivt som ISDN (90 % KI: 96–185 %). Detsamma gällde för tiden till anginas debut (TTA) och ST-segmentdepression (TST) som lägst.

Ökningen i TET var cirka 50 sekunder i alla grupper; förbättringarna för TTA och TST var cirka 30 sekunder, vilket är kliniskt relevant.

I studie 060 visade 48 timmars Holter-övervakningsdatamätningar en minskning i antalet och varaktigheten av ST-segmentdepressioner (tyst myokardial ischemi) i båda behandlingsgrupperna. Karvedilol minskade även för tidiga förmaks- och ventrikulära sammandragningar (PAC, PVC), couplets och runs.

Kronisk hjärtsvikt

Karvedilol minskar signifikant dödlighet och sjukhusinläggningar, lindrar symtom och förbättrar vänsterkammarfunktionen hos patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kronisk hjärtsvikt. Karvedilols effekt är dosberoende.

Kronisk hjärtsvikt hos patienter med nedsatt njurfunktion

Karvedilol minskar morbiditet och dödlighet hos dialyspatienter med dilaterad kardiomyopati, såväl som dödlighet av alla orsaker, kardiovaskulär dödlighet och dödlighet i hjärtsvikt eller ökar tiden till första sjukhusinläggning hos hjärtsviktpatienter med en mild till måttlig, icke-dialysberoende kronisk njursjukdom. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier, som omfattade ett stort antal patienter (> 4 000) med en mild till måttlig kronisk njursjukdom, stödjer karvedilolbehandling av patienter med vänsterkammardysfunktion, med eller utan symtomatisk hjärtsvikt, för att minska frekvensen av dödlighet av alla orsaker, såväl som händelser relaterade till hjärtsvikt.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för karvedilol hos barn och ungdomar har inte fastställts på grund av att de genomförda studierna är begränsade till antal och storlek. Tillgängliga studier fokuserade på behandling av hjärtsvikt hos pediatrika patienter, vilken dock skiljer sig från hjärtsvikt hos vuxna vad gäller sjukdomsegenskaper och etiologi. På grund av det låga antalet deltagare jämfört med studier av vuxna, samt en allmän avsaknad av ett optimalt doseringsschema för barn och ungdomar, är tillgängliga data emellertid inte tillräckliga för att fastställa en säkerhetsprofil för karvedilol hos pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Karvedilol absorberas snabbt efter oral administrering. Hos friska individer uppnås maximal serumkoncentration cirka 1 timme efter administrering. Karvedilols totala biotillgänglighet hos människa är cirka 25 %.

Det finns ett linjärt förhållande mellan dos och serumkoncentration av karvedilol. Födointag påverkade inte biotillgängligheten eller maximal serumkoncentration, även om tiden som krävs för att uppnå maximal serumkoncentration är förlängd.

Efter oralt intag av en 25 mg-kapsel absorberas karvedilol snabbt av friska försökspersoner med en maximal plasmakoncentration (C_{max}) på 21 mg/l efter cirka 1,5 timme (t_{max}). C_{max}-värdena har ett linjärt samband med dosen. Efter oralt intag genomgår karvedilol en omfattande förstapassage-metabolism som leder till en absolut biotillgänglighet på cirka 25 % hos friska manliga försökspersoner. Karvedilol är ett racemat och S(-)-enantiomeren verkar brytas ned snabbare, med en absolut oral biotillgänglighet på 15 %, än R(+)-enantiomeren som har en absolut oral biotillgänglighet på 31 %. Maximal plasmakoncentration av R-karvedilol är ungefär den dubbla jämfört med S-karvedilol.

In vitro-studier har visat att karvedilol är substrat för den intestinala transportören P-glykoprotein. P-glykoproteinet roll vid distributionen av karvedilol har också bekräftats på friska försökspersoner *in vivo*. Födointag påverkar inte biotillgängligheten, residence time eller maximal serumkoncentration, även om tiden som krävs för att uppnå maximal serumkoncentration är förlängd.

Distribution

Karvedilol är i hög grad lipofilt. Plasmaproteinbindningen är cirka 98–99 %. Distributionsvolymen är cirka 2 liter/kg och ökar hos patienter med levercirros.

Metabolism

Hos människa och djurarter som studerats metaboliseras karvedilol i stor utsträckning till flera metaboliter som primärt utsöndras i gallan. Första passage-effekten efter oral administrering är cirka 60–75 %. Moderssubstansens enterohepatiska cirkulation påvisades hos djur.

Karvedilol metaboliseras i stor utsträckning i levern, där glukuronidering är en av huvudreaktionerna. Demetylering och hydroxylering vid fenolringen ger 3 aktiva metaboliter med blockerande effekt på betaadrenera receptorer.

Enligt prekliniska studier är den betablockerande aktiviteten hos metaboliten 4-hydroxyfenol cirka 13 gånger högre än den hos karvedilol. De tre aktiva metaboliterna har en svag vasodilaterande effekt, jämfört med karvedilol. Hos människa är koncentrationerna cirka 10 gånger lägre än moderssubstansen. Två av karbazol-hydroxy-metaboliterna är extremt potenta antioxidanter, med en 30–80 gånger högre potens än karvedilol.

Farmakokinetiska studier på människa har visat att den oxidativa metabolismen av karvedilol är stereoselektiv. Resultat från en *in vitro*-studie tyder på att flera cytokrom P450-enzym, såsom CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 och CYP1A2, kan vara involverade i oxiderings- och hydroxyleringsprocesserna.

Studier på friska frivilliga och på patienter har visat att R-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6, medan S-enantiomeren främst metaboliseras av CYP2D6 och CYP2C9.

Genetisk polymorfism

Resultat från kliniska, farmakokinetiska studier på människa har visat att CYP2D6 spelar en viktig roll i metabolismen av R- och S-karvedilol. Plasmakoncentrationerna av R- och S-karvedilol är därför högre hos patienter med långsam CYP2D6-metabolism. Betydelsen av CYP2D6-genotypen för R- och S-karvedilols farmakokinetik bekräftades i populationsfarmakokinetiska studier, men detta fynd har inte bekräftats i andra studier. Av detta drogs slutsatsen att den kliniska relevansen av CYP2D6-enzymets genetiska polymorfism kan vara ringa.

Eliminering

Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för karvedilol är cirka 6 timmar. Plasmaclearance är cirka 500–700 ml/min. Eliminering sker huvudsakligen via gallan och utsöndring sker huvudsakligen via faeces. En liten del elimineras via njurarna i form av olika metaboliter.

Efter en oral engångsdos om 50 mg karvedilol utsöndras cirka 60 % av dosen i gallan och som metaboliter via feces inom 11 dagar. Efter en oral engångsdos elimineras endast cirka 16 % via urinen i form av karvedilol eller dess metaboliter. Renal utsöndring av oförändrad aktiv substans var mindre än 2 %. Efter intravenös infusion av 12,5 mg karvedilol uppnåddes en plasmaclearance på cirka 600 ml/min hos friska försökspersoner, och halveringstiden i elimineringsfasen var cirka 2,5 timmar. Halveringstiden i elimineringsfasen för en 50 mg-kapsel hos samma försöksdeltagare var 6,5 timmar, vilket också motsvarar halveringstiden i absorptionsfasen för kapseln. Efter oralt intag är total clearance för S-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för R-karvedilol.

Farmakokinetik för särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos vissa patienter med hypertoni med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sågs en ökning av karvedilols plasmakoncentrationer på cirka 40–50 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Maximal plasmakoncentration hos patienter med njurinsufficiens ökade också i genomsnitt med 10–20 %. Resultaten varierade dock stort. Eftersom karvedilol primärt

utsöndras via faeces förekommer sannolikt ingen signifikant ackumulering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion föreligger inget behov att modifiera karvediloldosen (se avsnitt 4.2).

Patienter med leversvikt

Hos patienter med levercirros ökas karvedilols systemiska tillgänglighet med 80 % på grund av minskad första passage-effekt. Därför är karvedilol kontraindicerat för patienter med kliniskt manifest nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Användning till äldre

Ålder har ingen statistiskt signifikant effekt på karvedilols farmakokinetiska parametrar hos patienter med hypertoni. En studie på äldre patienter med hypertoni visade ingen skillnad mellan biverkningsprofilen för denna grupp och yngre patienter. En annan studie på äldre patienter med kranskärslssjukdom visade ingen skillnad gällande rapporterade biverkningar jämfört med de som rapporterades hos yngre patienter.

Användning till barn

Tillgänglig information om farmakokinetik hos individer yngre än 18 år är begränsad. Viktstandardiserad clearance är signifikant högre hos barn och ungdomar än hos vuxna.

Diabetespatienter

Hos patienter med hypertoni som lider av typ 2-diabetes sågs ingen effekt av karvedilol på blodsockret (fastande eller efter måltid) eller glykolyserat hemoglobin A1, och det var inte nödvändigt att ändra dosen av diabetesläkemedel.

Hos patienter med typ 2-diabetes hade karvedilol ingen statistiskt signifikant effekt på glukostoleranstestet. Hos patienter med hypertoni utan diabetes med försämrade insulinkänslighet (syndrom X) ökade karvedilol insulinkänsligheten. Samma resultat sågs hos patienter med hypertoni och typ 2-diabetes.

Hjärtsvikt

I en studie på 24 patienter med hjärtsvikt var clearance av R- och S-karvedilol signifikant lägre än tidigare beräkning hos friska frivilliga. Dessa resultat tyder på att farmakokinetiken för R- och S-karvedilol signifikant försämras av hjärtsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karvedilol uppvisade ingen mutagen eller karcinogen potential.

Teratogenicitet

Det finns inga belägg från djurstudier för att karvedilol har teratogena effekter.

Höga doser karvedilol försämrade fertiliteten och påverkade graviditet hos råtta (ökad resorption). Även minskad fostervikt och försenad skelettutveckling sågs hos råtta. Embryotoxicitet (ökad post-implantationsdöd) förekom hos råtta och kanin vid doser om 200 mg/kg respektive 75 mg/kg (38–100 gånger högre än den maximala dygnsdosen för människa).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Krospovidon (typ A)
Krospovidon (typ B)
Povidon 30
Sackaros
Magnesiumstearat

Tablettdragering
Makrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE /PVDC - Aluminiumblister:

Förpackningsstorlekar: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Burk med polyeten, hög densitet (HDPE) med vitt lock, genomskinlig polypropen.
Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60, 100, 250, 500 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47487 (6,25 mg)
47488 (12,5 mg)
47489 (25 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-01