

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Carvedilol HEXAL 3,125 mg tablett
Carvedilol HEXAL 6,25 mg tablett
Carvedilol HEXAL 12,5 mg tablett
Carvedilol HEXAL 25 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 3,125 mg karvedilol

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 61,85 mg laktos (som monohydrat)

Varje tablett innehåller 6,25 mg karvedilol

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 58,71 mg laktos (som monohydrat)

Varje tablett innehåller 12,5 mg karvedilol

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 52,73 mg laktos (som monohydrat)

Varje tablett innehåller 25 mg karvedilol

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 105,93 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

3,125 mg:

Ljusröd, rund, konvex tablett med skåra, märkt C1 på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

6,25 mg:

Gul, rund, konvex tablett med skåra, märkt C2 på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

12,5 mg:

Röd/brun, rund, konvex tablett med skåra, märkt C3 på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

25 mg:

Vit, rund, konvex tablett med skåra, märkt C4 på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Karvedilol används till vuxna.

Essentiell hypertoni.

Kronisk, stabil angina pectoris.

Tilläggsbehandling vid medelsvår till svår, stabil hjärtsvikt i kombination med standardbehandling (t.ex. ACE-hämmare och diuretika med eller utan digitalis).

Observera (vid behandling av kronisk hjärtsvikt):

Behandling med Carvedilol HEXAL får endast inledas om patienten är stabil på konventionell basterapi mot hjärtsvikt, dvs. dosen för befintlig standardbehandling ska ha varit stabil i minst fyra veckor innan behandling med Carvedilol HEXAL inleds.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Carvedilol HEXAL finns tillgänglig i fyra styrkor: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Essentiell hypertoni. Carvedilol HEXAL kan användas vid behandling av hypertoni som enda läkemedel eller i kombination med andra antihypertensiva, särskilt tiaziddiuretika. Dosering en gång per dag rekommenderas. Den rekommenderade maximala dosen per doseringstillfälle är emellertid 25 mg och den rekommenderade maximala dygnsdosen är 50 mg.

Dygnsdosen får inte överskrida 50 mg.

Vuxna: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg en gång dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas ytterligare, i intervaller på minst två veckor.

Äldre: Den rekommenderade initiala dosen vid hypertoni är 12,5 mg en gång dagligen, vilket också kan vara tillräckligt vid fortsatt behandling. Om den terapeutiska responsen är otillräcklig vid denna dos, kan dosen emellertid ökas ytterligare, gradvis, i intervaller på minst två veckor.

Kronisk, stabil angina pectoris. Vuxna: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg två gånger dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas gradvis i intervaller på minst två veckor. Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 100 mg, uppdelat på två doseringstillfällen.

Äldre: Den rekommenderade initiala dosen är 12,5 mg, två gånger dagligen under två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg, två gånger dagligen, vilket är den maximala rekommenderade dosen.

Hjärtsvikt. Behandling av medelsvår till svår hjärtsvikt som komplement till konventionell basterapi med diuretika, ACE-hämmare, digitalis och/eller vasodilatorer. Patienten bör vara kliniskt stabil (ingen förändring i NYHA-klass, ingen sjukhusvistelse beroende på hjärtsvikt) och basterapin måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen påbörjas. Patienten bör dessutom ha minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/min samt systoliskt blodtryck > 85 mmHg (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Den initiala dosen är 3,125 mg, två gånger dagligen under två veckor. Om denna dos tolereras väl kan karvediloldosen ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, sedan till 12,5 mg två gånger dagligen och så till 25 mg två gånger dagligen. Rekommendationen är att dosen ökas till den högsta nivå som tolereras av patienten.

Den rekommenderade maximala dosen är 25 mg, administrerat två gånger dagligen till patienter som väger mindre än 85 kg och 50 mg två gånger dagligen till patienter som väger mer än 85 kg, förutsatt att hjärtsvikten inte är svår. En dosökning till 50 mg två gånger dagligen bör genomföras under noggrann medicinsk kontroll och övervakning av patienten.

Vid behandlingens början eller vid dosökning kan ett övergående förvärrande av symtomen vid hjärtsvikt inträffa, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller som står på höga doser diuretika. Detta är vanligtvis inte anledning att avbryta behandlingen men dosen bör inte ökas. Patienten bör övervakas av läkare/kardiolog efter behandlingens början eller efter dosökning. Före varje dosökning bör läkarundersökning ske rörande eventuella symtom på att hjärtsvikten har förvärrats eller symtom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens och -rytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas genom ökning av diuretikadosen, och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör först digoxinhalten övervakas. I undantagsfall kan det vara nödvändigt att minska karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt och hållet. Även i dessa fall kan karvediloldostitrering fortsätta med lyckat resultat.

Lämplig underhållsdos måste bestämmas individuellt för varje patient under strikt medicinsk övervakning. Långtidsbehandling ska därefter genomföras med den högsta tolererade dosen.

Om karvedilolbehandlingen avbryts under mer än en vecka bör den återupptas med en lägre dos (två gånger dagligen) och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan. Om behandling med karvedilol har varit avbruten i mer än två veckor ska behandlingen återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor och – såsom anges ovan – återigen gradvis anpassas efter patientens tillstånd.

Nedsatt njurfunktion

Dosen måste bestämmas individuellt för varje patient men enligt farmakokinetiska parametrar finns det inga bevis för att dosjustering av karvedilol är nödvändig hos patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan krävas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Karvedilol är kontraindicerat till patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet för karvedilol för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Karvedilol rekommenderas därför inte till barn och ungdomar under 18 år (se även avsnitt 5.2).

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för effekterna av karvedilol och bör kontrolleras mer noggrant.

Liksom är fallet med andra betablockerare och speciellt bland hjärtpatienter bör utsättandet av karvedilol ske gradvis (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

– Med essentiell hypertoni

I början av behandlingen rekommenderas 12,5 mg karvedilol dagligen även till äldre patienter. Med denna dos var det möjligt att uppnå adekvat blodtryckssänkning även vid långtidsbehandling hos vissa patienter. Vid otillräckligt behandlingssvar kan dosen ökas i intervall om minst 14 dagar till maximidoserna (engångsdos om 25 mg eller maximal daglig dos om 50 mg karvedilol).

– Med kronisk stabil angina pectoris

Hos äldre patienter ska en dos om 25 mg karvedilol två gånger per dygn inte överskridas.

Administreringssätt

Karvedilol rekommenderas att tas i samband med måltid så att karvedilol absorberas långsammare (vilket kan minska de ortostatiska effekterna).

Behandlingens längd

Karvedilol ges vanligen som långtidsbehandling och ska – om möjligt – inte avbrytas abrupt utan trappas ut gradvis under en eller två veckor.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot karvedilol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Instabil/dekompenserad hjärtsvikt.

Kliniskt manifest leverdysfunktion.

Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom).

Akut lungemboli.

Prinzmetals angina.

AV-block grad II eller III (vid avsaknad av permanent pacemaker).

Allvarlig bradykardi (< 50 slag/min.).

Kardiogen chock.

Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block).

Allvarlig hypotoni (systoliskt blodtryck < 85 mmHg).

Cor pulmonale.

Obehandlat feokromocytom.

Metabol acidosis.

Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare).

Samtidig intravenös behandling med verapamil, diltiazem eller annan antiarytmika.

Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni

Vid essentiell hypertoni kan Carvedilol HEXAL användas ensamt eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, särskilt tillsammans med tiaziddiuretika. Om patienten har (för)behandlats med diuretika rekommenderas att behandlingen – i de fall det är möjligt – sätts ut strax innan Carvedilol HEXAL sätts in för att undvika ett eventuellt kraftigt blodtrycksfall.

Eftersom de kliniska erfarenheterna är otillräckliga ska Carvedilol HEXAL inte användas vid labil eller sekundär hypertoni, komplett grenblock, tendens till posturalt blodtrycksfall (ortostas), akut inflammatorisk hjärtsjukdom, hemodynamisk signifikant obstruktion av hjärtklaffar eller utflödeskanaler, perifer arteriell sjukdom i sent stadium, samt samtidig behandling med α_1 -receptorantagonister eller α_2 -receptorantagonister.

Om – i motiverade och exceptionella fall – Carvedilol HEXAL och klonidin administreras samtidigt får klonidin trappas ned gradvis endast om behandlingen med Carvedilol HEXAL har avslutats några dagar tidigare.

Kronisk kongestiv hjärtsvikt

I allmänhet ska Carvedilol HEXAL alltid användas som tillägg till standardbehandling mot hjärtsvikt bestående av diuretika, digitalis, ACE-hämmare och/eller andra kärlvidgande läkemedel. Behandling med Carvedilol HEXAL får endast sättas in om patienten har stabiliserats med konventionell basterapi mot hjärtsvikt, dvs. dosen för den befintliga standardbehandlingen måste ha varit stabil i minst fyra veckor innan patienten börjar med Carvedilol HEXAL. Carvedilol HEXAL är kontraindicerat till patienter med instabil/dekompenserad hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Ett kraftigare blodtrycksfall kan inträffa efter den första dosen Carvedilol HEXAL, liksom efter en dosökning och i synnerhet hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA > III), salt- och/eller vätskebrist (t.ex. vid högdosbehandling med diuretika), men även hos äldre patienter (≥ 70 år) eller patienter med lågt blodtryck vid baslinjen (t.ex. systoliskt < 100 mmHg). För att undvika eventuell okontrollerad hypotoni ska därför dessa patienter övervakas i cirka två timmar efter den första dosen Carvedilol HEXAL samt efter en dosökning.

Patienter med (kongestiv) hjärtsvikt kan drabbas av försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention när karvediloldosen titreras upp. Om sådana symtom uppkommer ska diuretikadosen ökas utan ökning av karvediloldosen tills patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det dock bli nödvändigt att minska dosen karvedilol eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Detta utesluter inte att karvedilol senare kan upptitreras med lyckat resultat. På grund av de negativa effekterna på AV-överledningen ska Carvedilol HEXAL användas med försiktighet till patienter med första gradens AV-block. Carvedilol HEXAL är kontraindicerat till patienter med AV-block grad II eller III (vid avsaknad av permanent pacemaker) (se avsnitt 4.3).

Eftersom båda substanserna förlänger AV-överledningstiden rekommenderas extra försiktighet när karvedilol och hjärtglykosider administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Njurfunktion vid kronisk hjärtsvikt

Vid karvedilolbehandling kan hjärtsviktpatienter med lågt blodtryck (systoliskt blodtryck < 100 mmHg), som även har en ischemisk hjärtsjukdom och generaliserad kärlsjukdom eller en njursjukdom, drabbas av försämrad njurfunktion, som vanligen är reversibel. Hos patienter med dessa riskfaktorer måste därför njurfunktionen kontrolleras noga när karvedilolbehandlingen ändras. Om njurfunktionen försämras ska karvediloldosen minskas eller, om så är nödvändigt, behandlingen sättas ut.

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 iaktta försiktighet om dessa symtom föreligger.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom

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).

Diabetes

Carvedilol HEXAL ska användas med försiktighet till patienter med diabetes mellitus eftersom blodsockerkontrollen kan försämrats och tidiga varningstecken eller symtom på akut hypoglykemi kan maskeras eller försvagas. Blodsockret måste därför rutinmässigt kontrolleras hos dessa patienter när behandlingen inleds och efter varje ändring av karvediloldosen. Hypoglykemisk behandling kan behöva anpassa därefter.

På motsvarande sätt kräver en strikt fasta noggranna kontroller av blodsockervärdena (se avsnitt 4.5).

β -receptorblockerare kan öka insulinresistensen och maskera symtomen på hypoglykemi. Däremot har ett flertal studier visat att kärlvidgande β -receptorblockerare, t.ex. karvedilol, har en mer gynnsam effekt på glukos- och lipidvärdena.

Perifer kärlsjukdom och Raynauds sjukdom

Carvedilol HEXAL ska användas med försiktighet till patienter med perifer kärlsjukdom (t.ex. Raynauds sjukdom), eftersom β -receptorblockerare kan påskynda eller förvärra symtomen på arteriell insufficiens.

Tyreotoxikos (hypertyreos)

Carvedilol HEXAL kan maskera symtomen på tyreotoxikos.

Anestesi och omfattande kirurgiska ingrepp

Försiktighet ska iakttas för patienter som genomgår allmänkirurgi på grund av de kumulativa negativa inotropa effekterna av karvedilol och anestetika.

Bradykardi

Carvedilol HEXAL kan inducera bradykardi. Om patientens puls sjunker till under 55 slag per minut ska karvediloldosen minskas. Carvedilol HEXAL är kontraindicerat till patienter med allvarlig bradykardi (<50 slag/min) (se avsnitt 4.3).

Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner i anamnesen och till dem som genomgår desensibiliserings-behandling eftersom β -blockerare både kan öka känsligheten för allergener och svårighetsgraden hos anafylaktiska reaktioner.

Risk för en anafylaktisk reaktion

Patienter som tidigare fått svåra anafylaktiska reaktioner mot flera olika allergener kan under behandling med β -receptorblockerare ha ökad känslighet för upprepad exponering, vare sig den sker av misstag, i diagnostiskt syfte eller i behandlingssyfte. Sådana patienter kommer eventuellt inte att svara på de vanliga doserna av adrenalin som används för behandling av allergiska reaktioner.

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 HEXAL ska sättas ut permanent hos patienter som får svåra hudreaktioner som kan vara orsakade av karvedilol.

Psoriasis

Patienter med psoriasis associerad till behandling med β -receptorblockerare i anamnesen ska endast ta karvedilol efter noggrann nytta-riskbedömning.

Samtidig användning av kalciumkanalblockerare

Noggrann övervakning med EKG och blodtrycksmätning krävs för patienter som samtidigt behandlas med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, eller andra antiarytmika.

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom ska en α -blockerare sättas in innan β -blockerare används. Även om karvedilol har såväl α - som β -blockerande farmakologisk verkan finns det ingen erfarenhet av dess användning vid detta tillstånd. Carvedilol HEXAL är kontraindicerat till patienter med obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska också iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med misstänkt feokromocytom.

Prinzmetals angina

Läkemedel med icke-selektiv β -blockerande verkan kan framkalla bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Kliniska erfarenheter av behandling med karvedilol saknas för dessa patienter, även om den alfa-blockerande verkan av karvedilol skulle kunna förhindra symtomen. Carvedilol HEXAL är kontraindicerat till patienter med Prinzmetals angina (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör dock iakttas vid aministrering av karvedilol till patienter med misstänkt Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

Användare av kontaktlinser bör vara medvetna om risken för reducerad tårproduktion.

Utsättningsyndrom

Behandling med karvedilol ska inte sättas ut abrupt, i synnerhet inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Karvedilol ska sättas ut gradvis (under två veckor).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrisk population

Karvedilol rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av otillräckliga data avseende säkerhet.

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilol och ska övervakas noggrannare.

Liksom med andra β -receptorblockerare, och särskilt hos patienter med kranskärlssjukdom, ska karvedilol sättas ut gradvis.

Nedsatt njurfunktion

Det autoreglerade renala blodflödet upprätthålls, och den glomerulära filtrationen kvarstår oförändrad under långtidsbehandling med karvedilol. Ändringar i doseringsrekommendationerna för karvedilol är inte motiverade avseende patienter med måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Karvedilol är kontraindicerat för patienter med kliniskt manifest leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3). En farmakokinetisk studie på patienter med cirros visade att exponeringen (AUC) för karvedilol var 6,8 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilols inverkan på andra läkemedels farmakokinetik

Karvedilol är såväl substrat för som hämmare av P-glykoprotein. Biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein kan därför öka vid samtidig administrering av karvedilol. Biotillgängligheten för karvedilol kan även förändras av inducerare eller hämmare av P-glykoprotein.

Digoxin: Flera studier på friska frivilliga personer och på patienter med hjärtsvikt har visat att digoxinkoncentrationen i serum ökar med upp till 20 %. Effekten var betydligt större hos män än hos kvinnor. Därför rekommenderas ökade kontroller av digoxinkoncentrationen i serum när behandlingen med karvedilol inleds, vid dosjusteringar och när behandlingen avslutas (se avsnitt 4.4). Karvedilol påverkar inte intravenöst administrerat digoxin.

Ciklosporin och takrolimus: Två studier på njur- och hjärttransplanterade patienter som fick ciklosporin peroralt visade en ökning av ciklosporinkoncentrationen i plasma när behandling med karvedilol inletts. Karvedilol förefaller öka tillgängligheten av peroralt administrerat ciklosporin med 10–20 %. För att upprätthålla en terapeutisk ciklosporinkoncentration var det nödvändigt att minska ciklosporindosen med i genomsnitt 10–20 %. Interaktionsmekanismen är inte känd men kan vara kopplad till hämning av P-glykoproteinets aktivitet i tarmen. På grund av betydande skillnader i ciklosporinnivåerna mellan individer rekommenderas noggrann övervakning av ciklosporinkoncentrationen när karvedilolbehandlingen inletts samt justering av ciklosporindosen efter behov. Om ciklosporin ges intravenöst förväntas ingen interaktion med karvedilol. Dessutom finns det indikationer på 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.

Andra läkemedels inverkan på karvedilols farmakokinetik

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.

Cimetidin: Cimetidin, hydralazin och alkohol kan öka den systemiska tillgängligheten av karvedilol eftersom de minskar nedbrytningen i levern genom enzymhämmning. Noggrann övervakning av dessa patienter rekommenderas därför i de fall läkemedlen ges samtidigt.

Rifampicin: I en studie med 12 deltagare minskade karvedilol med cirka 60 % när det administrerades samtidigt med rifampicin, och en sämre effekt av karvedilol på det systoliska blodtrycket observerades. Interaktionsmekanismen är inte känd men effekten kan bero på att P-glykoprotein induceras i tarmen av rifampicin. Noggrann övervakning av β -blockaden rekommenderas för patienter som behandlas med karvedilol och rifampicin.

Amiodaron: En *in vitro*-studie av humana levermikrosomer visade att amiodaron och desetylamiodaron hämmar oxidering av (R)- och (S)-karvedilol. Dalkoncentrationen av (S)-karvedilol visade en signifikant 2,2-faldig ökning hos patienter med hjärtsvikt som tog karvedilol och amiodaron samtidigt, vid jämförelse med patienter som tog karvedilol som monoterapi. Effekten på (S)-karvedilol tillskrevs desetylamiodaron, en metabolit av amiodaron som är en potent hämmare av CYP2C9. Noggrann övervakning av β -blockaden rekommenderas för patienter som behandlas med 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 hämmning 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 vid jämförelse 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 försökspersoner efter en peroral engångsdos. Trots en signifikant ökning av tillgängligheten till (R)- och (S)-karvedilol sågs inga kliniska effekter hos försökspersonerna.

Alkohol: Samtidigt intag av alkohol kan påverka karvedilols antihypertensiva effekt och orsaka flera olika biverkningar. Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter som kan förstärka blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är svårslösligt i vatten men lättlösligt i etanol kan närvaro av alkohol påverka hastigheten och/eller omfattningen av den intestinala absorptionen av karvedilol genom att öka dess löslighet. Karvedilol har dessutom visat sig delvis metaboliseras 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 uppnåtts.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin och perorala diabetesläkemedel: Substanter med β -receptorblockerande egenskaper kan förstärka den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala hypoglykemiska läkemedel. Symtomen på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (i synnerhet takykardi). Regelbundna blodsockerkontroller rekommenderas därför för patienter som tar insulin eller perorala hypoglykemiska medel (se avsnitt 4.4).

Katekolaminsänkande läkemedel: Patienter som tar både läkemedel med β -blockerande egenskaper och läkemedel som kan minska mängden katekolaminer (t.ex. reserpin eller monoaminoxidashämmare) ska observeras noga avseende tecken på hypotoni och/eller svår bradykardi.

Digoxin: Användning av både betablockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av den atrioventrikulära (AV) överledningstiden.

Kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron och andra antiarytmika: Dessa kan, i kombination med karvedilol, öka risken för störningar i AV-överledningen (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Enstaka fall av överledningsstörning (i sällsynta fall med hemodynamisk nedsättning) har observerats när karvedilol administreras samtidigt med diltiazem. Om karvedilol måste administreras samtidigt med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron eller andra antiarytmika, rekommenderas övervakning av blodtryck, hjärtfrekvens och hjärtrytm (EKG), liksom för andra substanser med β -blockerande egenskaper (se även avsnitt 4.4).

Klonidin: Samtidig användning av klonidin, reserpin, guanetidin, metyldopa eller guanfacin och β -receptorblockerare kan ge en förstärkt blodtrycks- och pulssänkande effekt. Om den samtidiga administreringen av β -receptorblockerande läkemedel och klonidin måste avbrytas ska β -receptorblockeraren sättas ut först. Klonidinbehandlingen kan sedan avbrytas några dagar senare genom gradvis dosminskning.

Antihypertensiva läkemedel. Liksom andra β -blockerande läkemedel kan karvedilol förstärka effekterna av andra läkemedel med antihypertensiv verkan (t.ex. α_1 -receptorblockerare) och av läkemedel som kan ge hypotensiva biverkningar (t.ex. barbiturater, fenotiaziner, tricykliska antidepressiva, samt vasodilatatorer och alkohol).

Anestetika: Noggrann övervakning av vitala tecken rekommenderas under anestesi på grund av de negativa inotropa och hypotensiva synergieffekterna av karvedilol, anestetika och narkotiska läkemedel (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

NSAID: Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och beta-adrenerga blockerare kan resultera i höjt blodtryck och försämrad blodtryckskontroll.

Beta-agonistiska bronkdilaterare: Icke-kardioselektiva β -receptorblockerare motverkar den bronkdilaterande effekten av beta-agonistiska bronkdilaterare. Noggrann patientövervakning rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen adekvat klinisk erfarenhet av användning av karvedilol hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

β -receptorblockerare minskar placentaperfusionen vilket kan resultera i intrauterin fosterdöd samt immatur och prematur förlossning. Dessutom kan betablockerare ge skadliga reaktioner (speciellt hypoglykemi och bradykardi) hos fostret eller det nyfödda barnet. Det kan finnas en ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos det nyfödda barnet under den postnatale perioden.

Karvedilol ska därför inte användas under graviditet såvida inte fördelarna för modern överväger den potentiella risken för fostret eller det nyfödda barnet.

Behandling med β -receptorblockerare ska avbrytas 72–48 timmar före förväntat förlossningsdatum. Om detta inte är möjligt måste det nyfödda barnet övervakas under de första 48–72 timmarna efter förlossningen.

Amning

Djurstudier har visat att karvedilol och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råtta och ansamlas där. Utsöndring av karvedilol i bröstmjölk har inte studerats. Karvedilol är kontraindicerat under amning. Amning måste därför avbrytas om behandling med karvedilol sätts in.

Fertilitet

Djurstudier har visat på nedsatt fertilitet hos hondjur efter behandling med karvedilol (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende karvedilols inverkan på patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

På grund av de individuella och varierande reaktionerna (t.ex. yrsel och trötthet) kan förmågan att framföra fordon, hantera maskiner, eller arbeta utan stöd, vara nedsatt. 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 av yrsel, synrubbningar, bradykardi och förvärrad hjärtsvikt.

b) Tabell över biverkningar

Risken att få en biverkning av karvedilol är jämförbar för alla indikationer. Undantag beskrivs i avsnitt c).

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande kategorier:

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	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data

I tabell 1 sammanfattas de biverkningar som rapporterats i samband med användning av karvedilol i pivotala studier på följande indikationer: kronisk hjärtsvikt, vänsterkarmmardysfunktion efter akut hjärtinfarkt, hypertoni och långtidsbehandling av kronisk angina pectoris.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier

Organsystem	Biverkning	Frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	Bronkit	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Anemi	Vanliga
	Trombocytopeni	Sällsynta
	Leukopeni	Mycket sällsynta
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet (allergiska reaktioner)	Mycket sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	Viktökning	Vanliga
	Hyperkolesterolemi	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Försämrad blodsockerkontroll (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes	Vanliga
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Depression, nedstämdhet	Vanliga
	Sömnrubbingar	Mindre vanliga
	Mardrömmar	Mindre vanliga
	Hallucinationer	Mindre vanliga
	Förvirring	Mindre vanliga
	Psykoser	Mycket sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Presynkope, synkope	Vanliga
	Parestesi	Mindre vanliga
<i>Ögon</i>	Synnedsättning	Vanliga
	Minskad tårproduktion (torra ögon)	Vanliga
	Ögonirritation	Vanliga
<i>Hjärtat</i>	Hjärtsvikt	Mycket vanliga
	Bradykardi	Vanliga
	Hypervolemi (vätskeretention)	Vanliga
	Vätskeretention	Vanliga
	AV-block	Mindre vanliga
	Angina pectoris	Mindre vanliga
<i>Blodkär</i>	Hypotoni	Mycket vanliga
	Ortostatisk hypotoni	Vanliga
	Perifera cirkulationsrubbingar (kalla extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen)	Vanliga
	Hypertoni	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dyspné	Vanliga
	Lungödem	Vanliga
	Astma hos predisponerade patienter	Vanliga
	Nästäppa	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Buksmärtor	Vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Sällsynta
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och gamma-glutamyltransferas (GGT)	Mycket sällsynta
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudreaktioner (t.ex. allergiskt utslag, dermatit, urtikaria, klåda, psoriatiske och nodulära hudlesjoner)	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	Ingen känd frekvens
	Alopeci	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärtor i extremiteterna	Vanliga
Njurar och urinvägar	Njursvikt och onormal njurfunktion hos patienter med generaliserad kärlsjukdom och/eller njursjukdom	Vanliga
	Miktionsstörningar	Vanliga
	Urininkontinens hos kvinnor	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (utmattning)	Mycket vanliga
	Smärta	Vanliga
	Ödem	Vanliga

c) Beskrivning av ett urval biverkningar

Yrsel, synkope, huvudvärk och asteni är oftast lindriga och uppträder med större sannolikhet i början av behandlingen.

Hos patienter med kongestiv hjärtsvikt kan förvärrad hjärtsvikt och vätskeretention visa sig vid upptitrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig biverkning som rapporteras hos både placebo- och karvedilolbehandlade patienter (14,5 % respektive 15,4 % hos patienter med vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt).

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling av patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck, ischemisk hjärtsjukdom samt diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Som en klasseffekt av β -receptorblockerare kan latent diabetes bli manifest, manifest diabetes förvärras samt blodsockerregleringen försämrats.

Njurar och urinvägar

Carvedilol HEXAL kan orsaka urininkontinens hos kvinnor, vilken går tillbaka när behandlingen avbryts.

Hjärtat

Sinusal arrest hos predisponerade patienter (t.ex. äldre patienter eller patienter med preexisterande bradykardi, sinusknutedysfunktion eller AV-block).

Hud och subkutan vävnad

Hyperhidros.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Överdoser kan leda till svår hypotoni, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusarrest och hjärtstillestånd. Andningsproblem, bronkospasm, kräkning, sänkt medvetandegrad och generaliserade kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom gängse stödjande åtgärder vid överdoser måste vitala parametrar övervakas och om nödvändigt korrigeras på IVA-enhet. I en del fall kan mekanisk ventilation krävas.

Absorptionen av karvedilol i magtarmkanalen kan minskas genom magsköljning, tillskott av aktivt kol och administrering av laxermedel.

Patienten ska placeras liggande på rygg.

Följande antidoter är tillgängliga:

- Vid bradykardi:
0,5–2 mg atropin intravenöst. Vid behandlingsrefraktär bradykardi ska pacemaker användas.
- Vid hypotoni eller chock:
plasmaersättning och sympatomimetika vid behov.

Den β -blockerande effekten av karvedilol kan minskas på ett dosberoende sätt genom långsam intravenös administrering av sympatomimetiska läkemedel (t.ex. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin eller adrenalin), doserade efter kroppsvikt och med antagonist om så är lämpligt. Om en positiv inotrop effekt krävs kan fosfodiesterashämmare övervägas, t.ex. milrinon. I lämpliga fall kan glukagon (1 mg till 10 mg intravenöst) ges, eventuellt följt av kontinuerlig infusion av 2 till 5 mg i timmen om så krävs.

Om perifer vasodilatation är det dominerande symtomet på överdoser ska norfenefrin eller noradrenalin administreras, med kontinuerliga cirkulationskontroller.

Vid bronkospasm ges β -sympatomimetika (som aerosol eller intravenöst), alternativt kan aminofyllin ges intravenöst genom långsam injektion eller infusion.

Vid krampanfall rekommenderas långsam intravenös injektion av diazepam eller klonazepam.

Viktig anmärkning:

Vid allvarlig överdoser med symtom på chock ska stödjande behandling fortsätta under tillräckligt lång tid, dvs. tills patientens tillstånd är stabilt, eftersom förlängd eliminerings- och redistributions- tid för karvedilol från djupare kompartments kan förväntas. Hur lång tid behandling med antidot krävs beror på hur svår överdoseringen är. Motåtgärder ska därför ges tills patienten är stabil.

Karvedilol elimineras inte genom dialys eftersom den aktiva substansen, sannolikt beroende på den höga proteinbindningsgraden i plasma, inte dialyseras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Karvedilol är ett racemat bestående av två stereoisomerer, R- och S-karvedilol, med både α - och β -blockerande egenskaper i det terapeutiska doseringsintervallet. S-enantiomeren hämmar kompetitivt och icke-selektivt β -adrenerga receptorer, medan båda enantiomererna har samma specifika α_1 -adrenerga receptorblockerande egenskaper. Det har därför negativa krono-, dromo-, bathmo- och inotropa effekter på hjärtat. Vid högre koncentrationer uppvisar karvedilol en svag till måttlig kalciumkanalblockerande effekt. Det har ingen inneboende sympatomimetisk aktivitet och har (liksom propranolol) membranstabiliserande egenskaper.

Farmakodynamisk effekt

Utöver de kardiovaskulära effekterna orsakade av blockaden av β -adrenerga receptorer, som beskrivs mer i detalj nedan, minskar karvedilol också perifert vaskulärt motstånd genom selektiv blockad av de α_1 -adrenerga receptorerna. Dessutom kan dess kalciumkanalblockerande verkan öka blodflödet till specifika kärlbäddar, såsom den kutana cirkulationen. Genom sin β -blockerande effekt hämmar karvedilol renin-angiotensin-aldosteronsystemet, vilket resulterar i minskad frisättning av renin och minskad vätskeretention. Det minskar den hypertensiva effekten av fenylefrin (en α_1 -adrenerg receptoragonist) men inte den motsvarande effekten av angiotensin II. Karvedilol har också visat sig ha organskyddande effekter, som troligen åtminstone delvis kan tillskrivas andra egenskaper än dess blockerande effekt på adrenerga receptorer. Det har potenta antioxidativa egenskaper relaterade till båda enantiomererna och avlägsnar reaktiva syreradikaler. En minskning av oxidativ stress, konstaterad i mätningar av olika markörer, har uppnåtts hos patienter som fått långtidsbehandling med karvedilol i kliniska studier. Dessutom har karvedilol antiproliferativa effekter på vaskulära glatta muskelceller hos människa. Ett normalt HDL-LDL-kolesterolförhållande upprätthålls under karvedilolbehandling. Hos hypertensiva patienter med dyslipidemi har karvedilol visats ha en gynnsam effekt på lipidprofilen.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har följande resultat framkommit för karvedilol:

Hypertoni

Karvedilol sänker blodtrycket hos hypertonipatienter genom en kombination av β -blockad och α_1 -modulerad vasodilatation. Hos hypertonipatienter ser man en sänkning av blodtrycket som inte associerades med en samtidig ökning i det perifera motståndet, vilket observerades med rena betablockerande medel. Pulsen minskas något. Slagvolymen förblir oförändrad. Renalt blodflöde och njurfunktion förblir normala, så även perifert blodflöde. Därför är kalla extremiteter, vilket ofta observeras med betablockerare, sällsynt förekommande. Karvedilol ökar plasmakoncentrationen av norepinefrin hos hypertensiva patienter.

Kranskärllssjukdom

Vid långvarig behandling av patienter med angina har karvedilol visat sig ha en anti-ischemisk effekt och ge smärtlindring. Hemodynamiska studier visar att karvedilol minskar ventrikulär pre- och afterload.

Kronisk hjärtsvikt

Hos patienter med vänsterkammardysfunktion eller kongestiv hjärtsvikt har karvedilol gynnsam effekt på hemodynamiken vad gäller vänsterkammarejektionsfraktion och vänsterkammardimensioner. Karvedilol minskar dödligheten och behovet av kardiovaskulär sjukhusvistelse hos patienter med hjärtsvikt. Effekten av karvedilol är dosberoende.

I en stor internationell, dubbelblind, placebokontrollerad mortalitetsstudie på flera studiecentra

(COPERNICUS) deltog 2 289 patienter med svår, stabil kronisk hjärtsvikt av ischemisk eller icke-ischemisk orsak som redan fått optimerad standardbehandling (t.ex. diuretika, ACE-hämmare, eventuellt digitalis och/eller kärilvidgande läkemedel). Deltagarna randomiserades till antingen karvedilol (1 156 patienter) eller placebo (1 133 patienter). Patienterna hade systolisk vänsterkarmmardysfunktion med en genomsnittlig ejektionsfraktion på < 20 %. Total mortalitetsfrekvens under 1 år var i karvedilolgruppen 12,8 % och därmed 35 % lägre än placebo gruppens 19,7 % ($p = 0,00013$). Nyttan med karvedilolbehandling vad gällde patientöverlevnad var genomgående i alla underpopulationer som studerades, t.ex. högriskpatienter ($EF < 20 \%$, frekventa sjukhusvistelser). I karvedilolgruppen avled 41 % färre patienter (5,3 %) av plötslig hjärtdöd än i placebo gruppen (8,9 %).

De sammantagna sekundära effektmått *Mortalitet eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt* (minskning med 31 %), *Mortalitet eller kardiovaskulär sjukhusvistelse* (minskning med 27 %) och *Mortalitet eller sjukhusvistelse av alla orsaker* (minskning med 24 %), var samtliga signifikant lägre i karvedilolgruppen än i placebo gruppen (samtliga $p < 0,00004$).

Incidensen av allvarliga biverkningar under studien var lägre i karvedilolgruppen än i placebo gruppen (39,0 % jämfört med 45,4 %). Ingen ökad incidens av försämrad hjärtsvikt i karvedilolgruppen jämfört med i placebo gruppen observerades ens under titreringsfasen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för karvedilol hos barn och ungdomar har inte kunnat fastställas på grund av att de genomförda studierna varit begränsade till antal och omfattning. De tillgängliga studierna fokuserade på hjärtsvikt hos pediatrika patienter, vilken dock skiljer sig från hjärtsvikt hos vuxna vad gäller sjukdomsegenskaper och etiologi. En rad preliminära studier och observationsstudier av detta tillstånd, inklusive studier av hjärtsvikt orsakad av muskeldystrofi, har rapporterat möjliga positiva effekter av karvedilol, men effektresultaten från randomiserade kontrollerade studier är motsägelsefulla och ofullständiga.

Säkerhetsdata från dessa studier visar att de negativa händelserna generellt sett var jämförbara i de karvedilolbehandlade grupperna och kontrollgrupperna. Men på grund av det låga antalet deltagare jämfört med studier av vuxna, samt den allmänna avsaknaden av ett optimalt doseringsschema för barn och ungdomar, är tillgängliga data inte tillräckliga för att fastställa en säkerhetsprofil för karvedilol hos pediatrika patienter. Användning av karvedilol hos pediatrika patienter är därför problematiskt med tanke på säkerheten och rekommenderas inte på grund av bristen på väsentlig information om fördelar och risker.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter 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}). Efter intaget genomgår karvedilol en omfattande förstapassage-metabolism som leder till en absolut biotillgänglighet på cirka 25 % hos 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 försökspersoner *in vivo*.

Distribution

Karvedilol är starkt lipofilt och är till cirka 95 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen ligger mellan 1,5 och 2 l/kg. Distributionsvolymen är större hos patienter med levercirros.

Metabolism

I människans lever omvandlas karvedilol nästan helt genom oxidering och konjugering till ett stort

antal metaboliter som främst utsöndras via gallan. Enterohepatisk cirkulation har påvisats hos djur.

Genom demetylering och hydroxilerings bildas tre aktiva metaboliter med β -blockerande effekter på fenolringen. Prekliniska studier har visat att dessa är cirka 13 gånger mer potenta på 4'-hydroxifenolmetaboliten än karvedilol. Jämfört med karvedilol har dessa tre aktiva metaboliter svag vasodilaterande effekt. Koncentrationen av de tre aktiva metaboliterna hos människa är cirka 10 gånger lägre än prekursor-koncentrationen. Två av hydroxikarbazol-metaboliterna av karvedilol är extremt potenta antioxidanter, med en 30 till 80 gånger högre potens än karvedilol.

Hos långsamma metaboliserare kan den vasodilaterande aktiva komponenten förstärkas.

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

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 av farmakokinetiska studier på människa har visat att CYP2D6 spelar en viktig roll i nedbrytningen av (R)- och (S)-karvedilol. Plasmakoncentrationen av (R)- och (S)-karvedilol är därför högre hos långsamma metaboliserare. Den kliniska relevansen av detta är oklar. Av detta drogs slutsatsen att den kliniska betydelsen av CYP2D6-enzymets genetiska polymorfism endast kan vara ringa. Denna bedömning stöds också av observationen att skillnader i farmakokinetiska egenskaper på grund av CYP2D6-polymorfism inte hade någon signifikant inverkan på farmakodynamisk respons hos friska frivilliga och att det inte fanns något samband mellan CYP2D6-genotyp eller -fenotyp och karvediloldos eller biverkningsfrekvens hos patienter med hjärtsvikt.

Eliminering

Efter en engångsdos om 50 mg karvedilol utsöndras cirka 60 % av dosen i gallan och som metaboliter via feces inom 11 dagar. Efter en 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 hos försökspersonerna på cirka 600 ml/min, 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 intaget är total clearance för (S)-karvedilol ungefär dubbelt så hög som för (R)-karvedilol.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ett linjärt samband existerar mellan dos och högsta plasmakoncentration C_{max} .

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

När man genom radioreceptoranalys undersökte karvedilols bindning till adrenerga receptorer samt karvedilols enantiomerkinetik visade det sig att de är dosberoende och att det sammantaget förelåg ett jämnt linjärt förhållande mellan behandlingsrespons, som fastställdes på basis av ökningen av hjärtfrekvens konstaterad genom ergometri, och log-transformerad dos, log-transformerade koncentrationer av S-enantiomeren och β_1 -adrenerg receptorbeläggning. I likhet med andra β -receptorblockerare finns en tidsmässig skillnad mellan läkemedelsexponering och farmakodynamisk verkan, eftersom maximal effekt på hjärtfrekvens och blodtryck uppnås senare än maximal plasmakoncentration. Metaboliska skillnader orsakade av olika CYP2D6-genotyper leder till signifikanta farmakokinetiska variationer men har ingen inverkan på hjärtfrekvens, blodtryck eller biverkningar, troligen på grund av kompensatoriska effekter av aktiva metaboliter och ett sammantaget jämnt koncentration-effektförhållande. Totalt sett bestäms karvedilols dos-responsförhållande och kinetisk-dynamiska förhållande av komplexa interaktioner, och dessa påverkas av enantiomerspecifik kinetik och dynamik, proteinbindning och aktiva metaboliters

medverkan, såsom beskrivits ovan.

Farmakokinetik i särskilda kliniska situationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk studie på patienter med cirros visade att den systemiska tillgängligheten (AUC) för karvedilol var 6,8 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion än hos personer med en frisk lever. Karvedilol är därför kontraindicerat till patienter med kliniskt manifest leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med hypertoni och njursjukdom ses ingen signifikant förändring av AUC-värden, halveringstid i elimineringsfasen eller maximala plasmakoncentrationer. Renal utsöndring av oförändrad aktiv substans minskar hos patienter med njursjukdom, men de farmakokinetiska parametrarna förändras endast minimalt.

Autoreglering av renalt blodflöde och glomerulär filtration kvarstår oförändrade under långtidsbehandling med karvedilol. Ingen dosjustering behövs till patienter med måttlig till svår njursjukdom (se avsnitt 4.2).

Karvedilol elimineras inte genom dialys eftersom det inte kan passera genom dialysmembranet (troligen på grund av den omfattande plasmaproteinbindningen).

Patienter med hjärtsvikt

I en studie av 24 japanska patienter med hjärtsvikt var clearance av (*R*)- och (*S*)-karvedilol signifikant lägre än man initialt misstänkt baserat på data från friska frivilliga försökspersoner. Resultaten tyder på att farmakokinetiken för (*R*)- och (*S*)-karvedilol förändras signifikant vid hjärtsvikt.

Pediatrisk population

Studier på barn och ungdomar har visat att viktrelaterad clearance är signifikant högre jämfört med hos vuxna.

Äldre

Karvedilols farmakokinetik hos patienter med hypertoni påverkades inte signifikant av patienternas ålder. I en studie av äldre hypertonipatienter var biverkningsprofilen densamma som hos yngre patienter. I ytterligare en studie, som omfattade äldre patienter med kranskärslssjukdom, skilde sig inte de rapporterade biverkningarna från dem som rapporterades för yngre patienter. Ingen dosjustering krävs därför för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Standardtester visade inte några tecken på mutagen eller tumörstimulerande potential hos karvedilol.

Administrering av karvedilol i toxiska doser (≥ 200 mg/kg, $\geq 100 \times$ MRHD) till vuxna honråttor resulterade i nedsatt fertilitet (färre antal parningar, färre antal gulkroppar och färre intrauterina implantationer).

Karvedilol hade inga teratogena effekter i studier av embryonal toxicitet hos råttor och kanin. Embryotoxiska effekter och nedsatt fertilitet förekom emellertid hos kanin i doser som understeg för moderdjuret toxiska nivåer.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon K30

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Färgämnen:

3,125 mg: Järnoxid, röd (E 172)

6,25 mg: Järnoxid, gul (E 172)

12,5 mg: Järnoxid, röd (E 172) och järnoxid, gul (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Polyeten (PE-HD) burkar och lock:

4 år

Polyeten (PE-HD) burkar och polypropen (PP) lock:

4 år

Blister (Al/PVC):

3,125 mg

3 år

6,25 mg; 12,5 mg och 25 mg

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Polyeten (PE-HD) burkar och lock:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Polyeten (PE-HD) burkar och polypropen (PP) lock:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Blister (Al/PVC):

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6,25 mg; 12,5 mg och 25 mg:

Polyeten (PE-HD) burkar och lock (PE-HD, polypropen (PP)): 28, 30, 60, 100, 250 och 500 tabletter.

3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg:

Blister (Al/PVC) i kartong: 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,125 mg tablett: 19094
6,25 mg tablett: 19095
12,5 mg tablett: 19096
25 mg tablett: 19097

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-01-30
Datum för den senaste förnyelsen: 2008-03-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-23