

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carveratio 6,25 mg tablett
Carveratio 12,5 mg tablett
Carveratio 25 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg karvedilol.

Hjälpämne med känd effekt: 89 mg/86 mg/171 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

6,25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "2" på ena sidan och slät på andra sidan.

12,5 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "3" på ena sidan och slät på andra sidan.

25 mg tablett: vit, bikonvex, kapselformad tablett med brytskåra, präglad med "C" och "4" på ena sidan och slät på andra sidan.

Tabletterna 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 hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Carveratio finns tillgänglig i tre styrkor: 6,25 mg, 12,5 mg och 25 mg.

Dosering

Essentiell hypertoni

Karvedilol kan användas som monoterapi eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel, speciellt tiazid-diuretika. Dosering en gång dagligen rekommenderas. Den rekommenderade maximala dosen per doseringstillfälle är emellertid 25 mg och rekommenderad maximal dygnsdos 50 mg.

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg en gång dagligen under de två första dagarna. Därefter fortsätter behandlingen med 25 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Äldre

Rekommenderad initialdos vid hypertoni är 12,5 mg en gång per dag, vilket även kan vara tillräcklig dos för fortsatt behandling. Om svaret är otillräckligt kan dosen ökas successivt med minst två veckors intervall.

Kronisk stabil angina pectoris

Vuxna

Rekommenderad initial dos är 12,5 mg två gånger dagligen i två dagar. Därefter fortsätter behandlingen med dosen 25 mg två gånger dagligen. Vid behov kan dosen ökas successivt, med minst två veckors intervall. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 100 mg fördelad på två doseringstillfällen.

Äldre

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

Hjärtsvikt

Behandling av 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 beroende på hjärtsvikt) och basterapin måste ha stabiliserats minst 4 veckor innan behandlingen påbörjas. Dessutom bör patienten ha en minskad vänsterkammarejektionsfraktion och hjärtfrekvens > 50 slag/minut och systoliskt blodtryck > 85 mm Hg (se avsnitt 4.3).

Den initiala dosen är 3,125 mg två gånger dagligen i två veckor. Om denna dos tolereras väl kan dosen karvedilol ökas i intervaller på minst två veckor, först till 6,25 mg två gånger dagligen, därefter till 12,5 mg två gånger dagligen och slutligen upp 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 ökning av dosen till 50 mg två gånger dagligen skall göras försiktigt under noggrann medicinsk övervakning av patienten.

Övergående försämring av hjärtsviktssymptomen kan förekomma i början av behandlingen, eller vid dosökning, speciellt hos patienter med svår hjärtsvikt och/eller samtidig behandling med hög dos diuretika. Behandlingen behöver normalt inte avbrytas, men dosen bör inte ökas. Patienten bör följas av läkare/kardiolog när behandling med karvedilol startas eller vid ökning av dosen. Före varje dosökning bör patienten undersökas med avseende på möjliga symptom på försämrad hjärtsvikt eller symptom på kraftig vasodilatation (t.ex. njurfunktion, kroppsvikt, blodtryck, hjärtfrekvens eller hjärtrytm). Förvärrad hjärtsvikt eller vätskeretention behandlas med ökad diuretikados och karvediloldosen bör inte ökas förrän patientens tillstånd har stabiliserats. Om bradykardi uppträder eller i händelse av förlängd AV-överledning bör digoxinnivån först kontrolleras. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller att temporärt avbryta behandlingen helt. Även i dessa fall kan ofta dositrering av karvedilol framgångsrikt fortsätta.

Om karvedilolbehandlingen avbryts under mer än två veckor, bör den återupptas med 3,125 mg två gånger dagligen och ökas gradvis enligt rekommendationen ovan.

Nedsatt njurfunktion

Dosen måste anpassas individuellt för varje patient, men enligt farmakokinetiska parametrar tyder inget på att dosjustering av karvedilol är nödvändig hos patienter med njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Karvedilol är kontraindicerat till patienter med kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosjustering kan krävas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet för karvedilol hos 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 karvedilols effekter och ska kontrolleras mer noggrant.

Liksom för andra β -blockerare, och speciellt för hjärtpatienter, ska karvedilol utsättas gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Tabletterna behöver inte tas i samband med måltid. Patienter med hjärtsvikt rekommenderas dock att ta karvedilol tillsammans med föda för att förlänga absorptions tiden och minska risken för ortostatisk hypotension.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Instabil/ dekompenserad hjärtsvikt
- Kliniskt signifikant nedsatt leverfunktion
- Metabolisk acidosis
- AV-blockad grad II och III (om inte en pacemaker finns)
- Svår bradykardi (< 50 slag per minut)
- Sjuk sinusknuta (inklusive sinoatrialt block)
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck <85 mmHg)
- Kardiogen chock
- Bronkialastma eller andra respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom)
- Akut lungemboli
- Prinzmetals angina
- Cor pulmonale
- Obehandlat feokromocytom
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (undantaget MAO-B-hämmare)
- Samtidig intravenös behandling med verapamil, diltiazem eller annan antiarytmika
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Kronisk hjärtsvikt

I allmänhet ska karvedilol alltid användas som tillägg till standardbehandling mot hjärtsvikt bestående av diuretika, digitalis, ACE-hämmare och/eller andra kärlvidgande läkemedel. Behandling med karvedilol får inledas av en specialistläkare i kardiologi endast sätts 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 karvedilol.

Ett kraftigare blodtrycksfall kan inträffa efter den första dosen karvedilol, 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 karvedilol samt efter en dosökning.

Hos hjärtsviktpatienter kan försämrad hjärtsvikt eller vätskeretention förekomma under upptitrering av karvedilol. Om sådana symptom uppträder bör diuretikadosen ökas. Karvediloldosen bör inte ökas förrän patienten är kliniskt stabil. Ibland kan det vara nödvändigt att sänka karvediloldosen eller, i sällsynta fall, tillfälligt avbryta behandlingen. Sådana episoder utgör inte hinder för en senare lyckad titrering av karvedilol. Karvedilol bör användas med försiktighet i kombination med digitalisglykosider, eftersom båda läkemedlen saktar ner AV-överledningen.

Njurfunktion vid hjärtsvikt

Reversibel försämring av njurfunktionen har observerats vid karvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjärtsvikt och lågt blodtryck (systoliskt blodtryck <100 mmHg), ischemisk hjärtsjukdom och diffus kärlsjukdom och/eller underliggande njurinsufficiens. Hos patienter med dessa riskfaktorer måste därför njurfunktionen kontrolleras noga under dositrering av karvedilol. Om njurfunktionen försämras ska karvediloldosen minskas eller, om så är nödvändigt, behandlingen sätts ut.

Vänsterkammardysfunktion efter akut hjärtinfarkt

Innan behandling med karvedilol inleds måste patienten vara kliniskt stabil och bör ha fått en ACE-hämmare under åtminstone de föregående 48 timmarna, och dosen av ACE-hämmaren ska ha varit stabil under åtminstone de föregående 24 timmarna.

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med instabil angina, då endast begränsad klinisk erfarenhet finns för användning vid detta tillstånd.

Hypertoni

Vid essentiell hypertoni kan karvedilol 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 karvedilol sätts in för att undvika ett eventuellt kraftigt blodtrycksfall.

Eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad bör karvedilol inte administreras till patienter med 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-receptoragonister.

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

AV- blockad grad I

På grund av den negativa dromotropa effekten bör karvedilol administreras med försiktighet till patienter med AV-blockad grad I.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom

Hos patienter med tendens till bronkospasm kan andningssvårigheter uppstå som följd av en eventuell ökning av motståndet i luftvägarna. Patienter med respiratoriska sjukdomar med inslag av bronkospasm ska därför inte behandlas med karvedilol (se avsnitt 4.3).

Diabetes

Försiktighet bör iakttas vid administrering av karvedilol till patienter med diabetes mellitus, eftersom tidiga symtom och tecken på akut hypoglykemi kan bli maskerade eller försvagade. Blodsockret måste därför rutinmässigt kontrolleras hos dessa patienter när behandlingen inleds och efter varje ändring av karvediloldosen. Hypoglykemisk behandling kan behöva anpassas därefter (se avsnitt 4.5).

Särskilt vid en strikt fasta krävs noggranna kontroller av blodsockervärdena.

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

Perifer vaskulär sjukdom

Karvedilol ska användas med försiktighet hos patienter med perifer vaskulär sjukdom eftersom β -blockare kan utlösa eller förvärra symtomen vid arteriell insufficiens.

Raynauds syndrom

Karvedilol bör användas med försiktighet till patienter som lider av perifera cirkulationsrubbingar (t.ex. Raynauds syndrom) eftersom det kan förvärra symtomen.

Hypertyreos

Karvedilol kan dölja symptom och tecken på hypertyreos.

Anestesi och större operation

Försiktighet bör iakttas hos patienter som genomgår kirurgi på grund av synergistiska negativa inotropa effekter av karvedilol och anestetika.

Bradykardi

Karvedilol kan orsaka bradykardi. Om patientens puls minskar till under 55 slag per minut, bör karvediloldosen minskas.

Överkänslighet

Försiktighet bör iakttas när karvedilol administreras till patienter med en bakgrund av allvarliga överkänslighetsreaktioner, och till dem som genomgår desensibiliseringsbehandling, eftersom β -blockerare både kan öka känsligheten mot allergener och svårighetsgraden av 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). Karvedilol ska sättas ut permanent hos patienter som får svåra hudreaktioner som kan vara orsakade av karvedilol.

Psoriasis

Patienter med anamnes på psoriasis i samband med behandling med β -blockerare bör ges karvedilol först efter övervägande av risk och nytta.

Samtidig användning av kalciumantagonister

Noggrann monitorering av blodtryck och EKG krävs hos patienter som får samtidig behandling med kalciumblockerare såsom verapamil och diltiazem eller med andra antiarytmika (speciellt amiodaron).

Feokromocytom

Hos patienter med feokromocytom, ska behandling med α -blockerare inledas innan β -blockerande medel ges. Trots att karvedilol har både α - och β -blockerande farmakologiska effekter, finns det ingen erfarenhet av dess användning i detta tillstånd. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha feokromocytom.

Prinzmetals angina

Substanser med icke-selektiv β -blockerande effekt kan utlösa bröstsmärtor hos patienter med Prinzmetals angina. Det finns ingen klinisk erfarenhet av karvedilol hos dessa patienter även om α -blockerande aktivitet av karvedilol kan förhindra sådana symtom. Karvedilol är kontraindicerat till patienter med Prinzmetals angina (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid administrering av karvedilol till patienter som misstänks ha Prinzmetals angina.

Kontaktlinser

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

Abstinenssyndrom

Karvedilolbehandlingen bör inte avbrytas abrupt, speciellt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Utsättning av karvedilol ska ske gradvis (under en två veckors-period).

Äldre

Äldre patienter kan vara mer känsliga för karvedilols effekter och ska kontrolleras mer noggrant. Liksom för andra β -blockerare ska karvedilol utsättas gradvis, speciellt hos hjärtpatienter.

Hjälpämnen

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Karvedilol är ett substrat såväl som en hämmare av P-glykoprotein. Därför kan biotillgängligheten för läkemedel som transporteras av P-glykoprotein öka vid samtidig administrering av karvedilol. Dessutom kan biotillgängligheten för karvedilol ändras av inducerare och hämmare av P-glykoprotein.

Hämmare såväl som inducerare av CYP2D6 och CYP2C9 kan ändra den systemiska och/eller presystemiska metabolismen av karvedilol stereoselektivt, vilket leder till ökade eller minskade plasmakoncentrationer av R- och S-karvedilol. Patienter som får läkemedel som inducerar (t.ex. rifampicin, karbamazepin och barbiturater) eller hämmar (t.ex. paroxetin, fluoxetin, kinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron och flukonazol) dessa CYP enzymer ska därför övervakas noga vid samtidig behandling med karvedilol eftersom serumnivåerna av karvedilol kan reduceras av enzyminducerare och ökas av enzymhämmare. Några exempel som observerats hos patienter eller hos friska försökspersoner är listade nedan, men listan är inte fullständig.

Hjärtglykosider: Plasmakoncentrationerna av digoxin ökar med upp till 20 % och digitoxin med ca 13% hos hypersensitiva patienter när digoxin respektive digitoxin och karvedilol administreras samtidigt. Både digoxin och karvedilol har hämmande effekter på AV-överledning. Ökad kontroll av digoxinnivåerna i plasma rekommenderas vid insättande, justering eller avbrytande av karvedilolbehandling (se avsnitt 4.4).

Rifampicin: I en studie på 12 friska försökspersoner sänktes plasmanivåerna av karvedilol med cirka 60% vid administrering av rifampicin, troligen på grund av induktion av P-glykoprotein, vilket leder till minskad absorption av karvedilol i tarmen.

Ciklosporin och takrolimus: Två studier hos njur- och hjärttransplanterade patienter som behandlats med oralt ciklosporin visade ökad plasmakoncentration av ciklosporin efter påbörjad karvedilol behandling. Hos ca 30% av patienterna, var det nödvändigt att sänka ciklosporindosen för att bibehålla terapeutiska ciklosporinnivåer, medan ingen dosjustering behövdes till övriga patienter. I genomsnitt sänktes dosen av ciklosporin med 20% hos dessa patienter. På grund av stora individuella skillnader av ciklosporinnivåerna, rekommenderas noggrann kontroll av ciklosporin nivåerna efter påbörjad karvedilol behandling, och att ciklosporindosen anpassas när så är lämpligt.

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.

Amiodaron: Hos patienter med hjärtsvikt, minskar amiodaron metabolismen för S-karvedilol troligen på grund av hämning av CYP2C9. Medel plasmakoncentrationen av R-karvedilol ändrades inte. Därmed finns det en potentiell risk för ökad β -blockad orsakad av en förhöjd plasmakoncentration av S-karvedilol.

Fluoxetin: En randomiserad, cross-over studie på 10 patienter med hjärtsvikt som gavs samtidig administrering av fluoxetin, en stark hämmare av CYP2D6, resulterade i en stereoselektiv hämning av metabolismen för karvedilol med en 77 % ökning av R(+) enantiomerens medelvärde för AUC. Dock noterades ingen skillnad i biverkningar, blodtryck eller hjärtfrekvens mellan grupperna.

Alkohol: Samtidigt intag av alkohol kan påverka karvedilols antihypertensiva effekt och orsaka biverkningar. Intag av alkohol har visats ha akuta hypotensiva effekter, vilket kan förstärka blodtryckssänkningen som orsakas av karvedilol. Eftersom karvedilol är svårlösligt i vatten men lösligt i etanol, kan 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 åstadkommits.

Farmakodynamiska interaktioner

Insulin eller orala diabetesläkemedel: Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala diabetesläkemedel kan förstärkas av läkemedel med effekter på β -blockad. Symptom på hypoglykemi kan maskeras eller försvagas (framförallt takykardi). Regelbunden mätning av blodsockernivåer hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller orala diabetesläkemedel rekommenderas därför.

Läkemedel som sänker katekolaminer: Patienter som tar både läkemedel med β -blockerande effekter och ett läkemedel som sänker katekolaminer (t.ex. reserpin, guanetidin, metyldopa, guanfacin och monoaminoxidas-hämmare) ska observeras noggrant för tecken på hypotension och/eller allvarlig bradykardi.

Digoxin: Samtidig användning av betablockerare och digoxin kan resultera i additiv förlängning av atrioventrikulär (AV) överledningstid.

Kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp, amiodaron eller andra antiarytmika: I kombination med karvedilol kan risken för AV överledningsstörningar öka (se avsnitt 4.4). Noggrann övervakning bör ske vid samtidig administrering av karvedilol och klass I-antiarytmika eller amiodaron (oralt). Bradykardi, hjärtstillestånd och ventrikelflimmer har rapporterats kort efter initiering av behandling med β -blockerare hos patienter som får amiodaron. Det finns risk för hjärtsvikt om klass Ia eller Ic antiarytmika samtidigt ges intravenöst. 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 administrering med klonidin och medel med β -blockerande egenskaper kan potentiella blodtrycks- och hjärtfrekvenssänkande effekterna. När samtidig behandling med läkemedel med β -blockerande egenskaper och klonidin skall avslutas skall det β -blockerande läkemedlet sättas ut först. Klonidindosen kan flera dagar senare gradvis minskas.

Nitrater: Ökade hypotensiva effekter.

Andra antihypertensiva läkemedel: Liksom med andra läkemedel med β -blockerande egenskaper, kan karvedilol förstärka effekten av andra samtidigt administrerade läkemedel med blodtryckssänkande

effekt (t.ex. α_1 -receptorantagonister) eller läkemedel där hypotoni ingår i biverkningsprofilen såsom barbiturater, fentiaziner, tricykliska antidepressiva, vasodilaterande medel och alkohol.

Anestetika: Noggrann kontroll av livsuppehållande funktioner rekommenderas under narkos på grund av de synergistiska negativa inotropa och hypotensiva effekterna av karvedilol och anestetika (se avsnitt 4.4).

NSAIDs, östrogener och kortikosteroider: Den antihypertensiva effekten av karvedilol minskar p.g.a. vatten- och natriumretention.

Sympatomimetika med α -mimetiska och β -mimetiska effekter: Risk för hypertension och kraftig bradykardi.

Beta-agonist bronkdilaterare: Icke-kardioselektiva β -blockerare försämrar de bronkdilaterande effekterna av β -agonist bronkdilaterare. Noggrann kontroll av patienter rekommenderas.

Ergotamin: Ökad vasokonstriktion.

Neuromuskulärt blockerande medel: Ökad neuromuskulär blockad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet av karvedilol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Betablockerare 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 om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

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 råttor och ansamlas där. Utsöndring av karvedilol i bröstmjölk har inte studerats. Karvedilol är kontraindicerat under amning. Vid karvedilolbehandling måste därför amning avbrytas.

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 vad gäller effekter på patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

På grund av biverkningar som varierar från individ till individ (t.ex. yrsel, trötthet) kan körförmågan, förmågan att använda maskiner och förmågan att utföra arbete på ostadigt underlag vara nedsatt. Detta gäller speciellt under den första behandlingstiden, efter doshöjning, vid läkemedelsbyte och i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Förekomsten av biverkningar är inte dosberoende med undantag av yrsel, synnedsättning, bradykardi och försämring av hjärtsvikt.

(b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Risken för de flesta biverkningar i samband med karvedilol är densamma för alla indikationer.

Undantag finns beskrivna under stycke (c).

Frekvens kategorierna är följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Bronkit, pneumoni, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi		Trombocytopeni	Leukopeni	
Immunsystemet					Överkänslighet (allergisk reaktion)	
Metabolism och nutrition		Viktökning, hyperkolesterolemi, försämrad kontroll av blodglukos (hyperglykemi, hypoglykemi) hos patienter med diabetes mellitus				
Psykiska störningar		Depression, nedstämdhet	Sömnstörningar, förvirring, mardrömmar, hallucinationer		Psykos	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Presynkope, synkope	Parestesi			
Ögon		Synrubbningar, minskat tårflöde (torra ögon),				

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
		ögon-irritation				
Hjärtat	Hjärtsvikt	Bradykardi, hypervolemi, vätskeöverbelastning	AV-block, angina pectoris			
Blodkärl	Hypotension	Ortostatisk hypotension, störningar i den perifera cirkulationen (kalla extremiteter, perifer kärlsjukdom, exacerbation av claudicatio intermittens och Raynauds fenomen)				
Andningsvägar, bröst-korg och mediastinum		Dyspné, lungödem, astma hos predisponerade patienter		Nästäppa		
Magtarmkanalen		Illamående, diarré, kräkning, dyspepsi, buksmärta	Förstoppning	Muntorrhet		
Lever och gallvägar					Förhöjda värden av alanin-aminotransferas (ALT), aspartat-aminotransferas (AST) och gamma-glutamyltransferas (GGT)	
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner (t.ex. allergiskt exantem, dermatit,		Svåra hudreaktioner (t.ex. Erythema multiforme,	Alopeci

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
			urtikaria, klåda, hudförändringar som liknar psoriasis eller lichen planus och hyperhidros)		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremiteter				
Njurar och urinvägar		Njursvikt och njurfunktionsstörningar hos patienter med diffus kärlsjukdom och/eller underliggande nedsatt njurfunktion, miktionsstörningar			Urininkontinens hos kvinnor	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (trötthet)	Smärta, ödem				

(c) Beskrivning av vissa biverkningar

Yrsel, synkope, huvudvärk och asteni är oftast lindriga och sker mer sannolikt i början av behandlingen.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt, kan försämrad hjärtsvikt och vätskeretention förekomma under upptitrering av karvediloldosen (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt är en vanlig rapporterad biverkan hos både placebo- och karvedilolbehandlade patienter (14,5 % och 15,4 % respektive hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion efter akut hjärtinfarkt).

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

Som klass kan β -adrenerga receptorblockerare även orsaka att latent diabetes mellitus blir manifest, att manifest diabetes blir förvärrad och att kontraregleringen av blodglukos hämmas.

Karvedilol kan orsaka urininkontinens hos kvinnor som försvinner vid utsättning av läkemedlet.

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

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Överdoser kan orsaka allvarlig hypotension, bradykardi, hjärtsvikt, kardiogen chock, sinusal arrest och hjärtstillestånd. Andningssvårigheter, bronkospasm, kräkningar, störd medvetandegrad och kramper kan också förekomma.

Behandling

Förutom allmän understödande behandling måste vitala funktioner övervakas och, om nödvändigt, korrigeras på en intensivvårdsavdelning. 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. Motåtgärder inkluderar:

- För bradykardi:
Atropin, vid behandlingsrefraktär bradykardi ska pacemaker användas.
- För hypotension eller chock:
plasmaersättning med 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 ges, eventuellt följt av kontinuerlig infusion.

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 om otillräcklig effekt), 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 symptom på chock ska stödande behandling fortsätta under tillräckligt lång tid, eftersom förlängd elimineringstid och redistribution av 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: Alfa och betareceptorblockerande medel, ATC-kod: C07AG02

Verkningsmekanism

Karvedilol är ett racemat bestående av två stereoisomerer, (*R*)- och (*S*)-karvedilol, med samtidiga 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 höga koncentrationer har karvedilol svag till måttlig kalciumkanalblockerande verkan. Det har ingen inneboende sympatomimetisk aktivitet och har (liksom propranolol) membranstabiliserande egenskaper.

Farmakodynamiska effekter

Utöver de kardiovaskulära effekterna orsakade av β -adrenerga receptorblockader 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 kutan cirkulation. Genom sin β -blockerande effekt undertrycker karvedilol renin-angiotensin-aldosteronsystemet, vilket minskar frisättningen av renin och gör därigenom vätskeretention mer sällsynt. Det lindrar den hypertensiva effekten av fenylefrin (en α 1-adrenerg receptoragonist), men inte effekten av angiotensin II. Karvedilol har visat sig ha organskyddande effekter som troligen åtminstone delvis kan tillskrivas ytterligare egenskaper relaterade till dess adrenerga receptorblockadeffekt. Det har potenta antioxidativa egenskaper associerade med båda enantiomererna, och det är en renhållare av reaktiva syreradikaler. En minskning av oxidativ stress under kronisk behandling av patienter med karvedilol hittades i kliniska studier som mätte olika markörer. Dessutom har det antiproliferativa effekter på mänskliga vaskulära glatta muskelceller. Ett normalt HDL-LDL-kolesterolförhållande upprätthålls under karvedilolbehandling. Hos patienter med hypertoni och dyslipidemi visades en positiv påverkan på lipidprofilen.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier fann följande resultat för karvedilol:

Hypertoni

Karvedilol sänker blodtrycket hos hypertonipatienter genom en kombination av β -blockad och α 1-medierad vasodilatation. Den antihypertensiva effekten åtföljs inte av en ökning av totalt perifert motstånd, och det perifera blodflödet upprätthålls. Pulsen är måttligt sänkt. Njurperfusion och njurfunktion förblir normalt oförändrade. Karvedilol bibehåller slagvolymen och minskar det totala perifera motståndet.

Karvedilol ökar plasmakoncentrationen av norepinefrin hos hypertensiva patienter.

Kranskärslsjukdom

Hos patienter med kranskärslsjukdom har karvedilol en anti-ischemisk och anti-angina effekt, även vid långtidsbehandling. Studier av den akuta hemodynamiska effekten fann en minskning av ventrikulär preload (pulmonärt artärtryck och pulmonärt kapillärtryck) och afterload (perifert motstånd).

Kronisk hjärtsvikt

Hos patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kronisk hjärtsvikt minskade karvedilol signifikant mortalitet och sjukhusvistelse och förbättrade symtomen och vänsterkammarmfunktionen. 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 kärlvidgande läkemedel). Deltagarna randomiserades till antingen karvedilol (1 156 patienter) eller placebo (1 133 patienter). Patienterna hade systolisk vänsterkammardysfunktion med en genomsnittlig ejektionsfraktion på $< 20\%$. Total mortalitetsfrekvens under 1 år var i karvedilolgruppen 12,8 % och därmed 35 % lägre än placebogruppens 19,7 % ($p = 0,00013$). Nyttan med karvedilolbehandling vad gällde patientöverlevnad var genomgående i alla underpopulationer som studerades, t.ex. högriskpatienter ($EF < 20\%$, frekventa sjukhusvister). I karvedilolgruppen avled 41 % färre patienter (5,3 %) av plötslig hjärtdöd än i placebogruppen (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 placebogruppen (samtliga $p < 0,00004$).

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

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, som dock skiljer sig från hjärtsvikt hos vuxna vad gäller sjukdomsegenskaper och etiologi. Även om en rad preliminära undersökningar och observationsstudier av denna sjukdom, inklusive studier av hjärtsvikt som en konsekvens av muskeldystrofi, har rapporterat möjliga positiva effekter av karvedilol, är effektresultaten från randomiserade kontrollerade studier motsägelsefulla och ofullständiga.

Säkerhetsdata från dessa studier visar att biverkningarna generellt sett var jämförbara i de karvedilolbehandlade grupperna och kontrollgrupperna. På grund av det lilla antalet deltagare jämfört med vuxenstudier samt den allmänna avsaknaden av en optimal dosregim för barn och ungdomar är tillgängliga data emellertid otillräckliga för att fastställa en pediatrik säkerhetsprofil för karvedilol. Användning av karvedilol hos pediatrika patienter är därför inte rekommenderat på grund av brist på meningsfull information om fördelar och risker.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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}). 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.

Distribution

Karvedilol är i hög grad lipofilt och är till cirka 95 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är mellan 1,5 och 2 liter/kg. Hos patienter med levercirros ökar distributionsvolymen.

Metabolism

Hos människor metaboliseras karvedilol nästan fullständigt via oxidation och konjugering i levern till en mängd olika metaboliter som huvudsakligen utsöndras via gallan. Enterohepatisk cirkulation påvisades hos djur.

Tre aktiva metaboliter med β -blockerande egenskaper bildas genom demetylering och hydroxylering vid fenolringen. Prekliniska studier fann att denna effekt är cirka 13 gånger mer potent för 4'-hydroxifenolmetaboliten än för karvedilol. Jämfört med karvedilol har de tre aktiva metaboliterna endast en lätt vasodilatorisk effekt. Koncentrationerna av de tre aktiva metaboliterna hos människor är cirka 10 gånger lägre än modersubstansen. Två av karbazol-hydroxy-metaboliterna av karvedilol är extremt potenta antioxidanter, som har visat en 30–80 gånger mer kraftfull effekt än karvedilol.

Komponenten med vasodilaterande effekt kan förstärkas hos långsamma metaboliserare.

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. Plasmakoncentrationen av (R)- och (S)-karvedilol är därför högre hos långsamma metaboliserare. Den kliniska relevansen av detta är oklar.

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 $C_{\max}$.

Särskilda populationer

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).

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 viktjusterad 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 hypertoni-patienter 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 råtta och kanin. Embryotoxiska effekter och nedsatt fertilitet förekom emellertid hos kanin i doser under maternotoxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister (PVC/PVdC-Aluminium)

6,25 mg: 18 månader

12,5 mg och 25 mg: 2 år

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (PVC/PVdC-Aluminium)

6,25 mg:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

12,5 mg och 25 mg:

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PVdC-Aluminium) eller blister (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 105 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

6,25 mg: 26015

12,5 mg: 26016

25 mg: 26017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 februari 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22 februari 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-17