

8. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Carvedilol "Aurobindo", filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

28183

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Carvedilol "Aurobindo"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Carvedilol "Aurobindo" 6,25 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 6,25 mg carvedilol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 57,25 mg lactosemonohydrat og 1,250 mg sucrose.

Carvedilol "Aurobindo" 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg carvedilol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 114,5 mg lactosemonohydrat og 2,5 mg sucrose.

Carvedilol "Aurobindo" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg carvedilol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 229 mg lactosemonohydrat og 5 mg sucrose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Carvedilol "Aurobindo" 6,25 mg filmovertrukne tabletter  
Filmovertrukne tabletter, hvide til råhvide, ovale, præget med "F57" på den ene side og med en delekærv på den anden. Tabletten kan deles i lige store halvdele.

Carvedilol "Aurobindo" 12,5 mg filmovertrukne tabletter  
Filmovertrukne tabletter, hvide til råhvide, ovale, præget med "F58" på den ene side og med en delekærv på den anden. Tabletten kan deles i lige store halvdele.

Carvedilol "Aurobindo" 25 mg filmovertrukne tabletter  
Filmovertrukne tabletter, hvide til råhvide, ovale, præget med "F59" på den ene side og med en delekærv på den anden. Tabletten kan deles i lige store halvdele.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Essentiel hypertension.

Kronisk stabil angina pectoris.

Adjuverende behandling af moderat til svær stabil kronisk hjerteinsufficiens.

* 1. **Dosering og administration**

Til oral anvendelse.

Essentiel hypertension

Carvedilol "Aurobindo" kan bruges til behandling af hypertension alene eller i kombination med andre antihypertensiva, især thiazid-diuretika. Den anbefalede dosering er en gang daglig. Den anbefalede maksimale enkeltdosis er 25 mg, og den anbefalede maksimale dagsdosis er 50 mg.

*Voksne*

Den anbefalede begyndelsesdosis er 12,5 mg en gang daglig i de første to dage. Derefter fortsættes behandlingen med 25 mg/dag. Om nødvendigt kan dosis øges gradvist ved intervaller på mindst to uger.

*Ældre*

Den anbefalede begyndelsesdosis ved hypertension er 12,5 mg en gang daglig, hvilket også kan være tilstrækkeligt til fortsat behandling.

Men hvis det terapeutiske respons ikke er tilstrækkeligt ved denne dosis, kan dosis øges gradvist ved intervaller på mindst to uger.

Kronisk stabil angina pectoris

Der anbefales et regime på to gange daglig.

*Voksne*

Den anbefalede begyndelsesdosis er 12,5 mg to gange daglig i de første to dage. Derefter fortsættes behandlingen med 25 mg to gange daglig. Om nødvendigt kan dosis øges gradvist ved intervaller på mindst to uger til den anbefalede maksimale dosis på 100 mg daglig, fordelt på to doser (to gange daglig).

*Ældre*

Den anbefalede begyndelsesdosis er 12,5 mg to gange daglig i to dage. Derefter fortsættes behandlingen med 25 mg to gange daglig, som er den anbefalede maksimale dagsdosis.

Hjerteinsufficiens

Carvedilol "Aurobindo" gives ved moderat til svær hjerteinsufficiens som supplement til konventionel, grundlæggende behandling med diuretika, ACE-hæmmere, digitalis og/eller vasodilatatorer. Patienten skal være klinisk stabil (ingen ændring i NYHA-klasse, ingen indlæggelse pga. hjerteinsufficiens), og den grundlæggende behandling skal have været stabiliseret i mindst 4 uger inden behandling. Derudover skal patienten have nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel, og hjertefrekvensen skal være > 50 bpm og det systoliske blodtryk > 85 mm Hg (se pkt. 4.3).

Begyndelsesdosis er 3,125 mg to gange daglig i to uger. Hvis dosen tolereres, kan den øges langsomt ved intervaller på mindst to uger op til 6,25 mg to gange daglig, derefter op til 12,5 mg to gange daglig og endeligt op til 25 mg to gange daglig. Doseringen bør øges til højeste tolererede dosis.

Den anbefalede maksimale dosering er 25 mg to gange daglig til patienter med en legemsvægt under 85 kg og 50 mg to gange daglig til patienter med en legemsvægt over 85 kg, såfremt der ikke er tale om svær hjerteinsufficiens. Dosisøgning til 50 mg to gange daglig bør foretages med forsigtighed og under nøje lægeligt opsyn med patienten.

Der kan forekomme forbigående forværring af symptomer på hjerteinsufficiens i begyndelsen af behandlingen eller ved dosisøgning, især hos patienter med svær hjerteinsufficiens og/eller i højdosisbehandling med diuretika. Dette giver sædvanligvis ikke anledning til seponering af behandlingen, men dosen må ikke øges. Patienten skal overvåges af en læge/kardiolog i to timer efter behandlingsstart eller dosisøgning. Inden hver dosisøgning skal der undersøges for potentielle symptomer på forværret hjerteinsufficiens eller for symptomer på rigelig vasodilatation (f.eks. nyrefunktion, legemsvægt, blodtryk, hjertefrekvens og -rytme). Forværret hjerteinsufficiens eller væskeretention behandles med dosisøgning af et diuretikum, og carvediloldosen må ikke øges, før patienten er stabiliseret. Hvis der forekommer bradykardi eller forlænget AV-overledning, skal niveauet af digoxin først kontrolleres. Det kan indimellem være nødvendigt at nedsætte carvediloldosen eller midlertidigt afbryde behandlingen. Selv i disse tilfælde kan titrering af carvediloldosen ofte fortsættes med held.

Nyrefunktion, trombocytter og glucose (i tilfælde af NIDDM og/eller IDDM) bør kontrolleres jævnligt under dosistitrering. Men efter dosistitrering kan kontrolhyppigheden nedsættes.

Hvis behandlingen med carvedilol har været ophørt i over to uger, skal behandlingen begyndes påny med 3,125 mg to gange daglig og dosis øges gradvist ifølge ovenstående anbefalinger.

*Nyreinsufficiens*

Doseringen skal fastsættes for hver enkelt patient, men ifølge farmakokinetiske parametre er der ikke evidens for, at dosisjustering af carvedilol er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Moderat leverdysfunktion*

Dosisjustering kan være nødvendig.

*Pædiatrisk population (< 18 år)*

Carvedilol anbefales ikke til brug hos børn under 18 år, fordi der foreligger utilstrækkelige data om carvedilols virkning og sikkerhed.

*Ældre*

Ældre patienter kan være mere følsomme for virkningen af carvedilol og bør kontrolleres nøjere.

Som med andre betablokkere, især hos patienter med koronar hjertesygdom, bør nedtrapning af carvedilol ske gradvist (se pkt. 4.4).

**Administration**

Tabletterne skal tages med en tilstrækkelig mængde væske. Det anbefales, at patienter med hjerteinsufficiens tager carvedilol sammen med mad, så absorptionen sker langsommere og risikoen for ortostatisk hypotension nedsættes.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hjerteinsufficiens, der tilhører NYHA-klasse IV i klassificeringen af hjerteinsufficiens, med markant væskeretention eller overbelastning, som nødvendiggør intravenøs inotrop behandling.
* Akut lungeemboli.
* Klinisk signifikant leverdysfunktion.
* Astma bronchiale eller andre luftvejssygdomme med bronkospastisk komponent (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom).
* AV-blok grad II eller III (medmindre der er indsat permanent pacemaker).
* Svær bradykardi (< 50 bpm).
* Syg sinus-syndrom (inkl. sinoatrialt blok).
* Kardiogent shock.
* Alvorlig hypotension (systolisk blodtryk under 85 mmHg).
* Cor pulmonale.
* Prinzmetal Variant Angina.
* Ubehandlet fæokromocytom.
* Metabolisk acidose.
* Svære perifere arterielle kredsløbsforstyrrelser.
* Samtidig behandling med MAO-hæmmere (med undtagelse af MAO-B-hæmmere).
* Samtidig intravenøs behandling med verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.5).
* Amning.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler, der skal tages i betragtning ved især patienter med hjerteinsufficiens

Hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens skal carvedilol hovedsageligt administreres som supplement til diuretika, ACE-hæmmere, digitalis og/eller vasodilatorer. Behandlingsstart skal ske under supervision af en hospitalslæge. Behandlingen bør kun påbegyndes, hvis patienten har været stabiliseret på konventionel, grundlæggende behandling i mindst 4 uger. Patienter med svær hjerteinsufficiens, saltmangel og nedsat blodvolumen, ældre eller patienter med grundlæggende lavt blodtryk bør overvåges i ca. 2 timer efter første dosis eller efter dosisøgning, da der kan forekomme hypotension. Hypotension, der skyldes rigelig vasodilatation, behandles indledningsvist ved at nedsætte diuretikumdosen. Hvis symptomerne vedvarer, kan dosis af en ACE-hæmmer nedsættes. Der kan forekomme forværret hjerteinsufficiens eller væskeretention ved behandlingsstart eller under optitrering af carvedilol. I disse tilfælde skal diuretikumdosen nedsættes. Det vil imidlertid nogle gange være nødvendigt at nedsætte dosis af carvedilol eller seponere behandlingen. Carvediloldosen bør ikke øges, før symptomerne på forværret hjerteinsufficiens eller hypotension pga. vasodilatation er under kontrol.

Hvis det er nødvendigt at behandle patienter med kongestiv hjertesvigt (NYHA klasse IV) skal det gøres med særlig forsigtighed, eftersom der indtil videre er få data om denne gruppe patienter behandlet med carvedilol.

Det anbefales at følge instruktionerne angivet i dette afsnit.

Der er observeret reversibel forringet nyrefunktion under carvedilolbehandlingen hos patienter med hjerteinsufficiens og lavt blodtryk (systolisk < 100 mmHg) samt iskæmisk hjertesygdom, generel aterosklerose og/eller underliggende nyreinsufficiens. Nyrefunktionen skal kontrolleres under dosistitrering af carvedilol hos patienter med hjerteinsufficiens og disse risikofaktorer. Hvis der forekommer signifikant forværring af nyrefunktionen, skal carvediloldosen nedsættes, eller behandlingen skal seponeres.

Dysfunktion af venstre ventrikel efter akut myokardieinfarkt

Inden behandling med carvedilol påbegyndes, skal patienten være klinisk stabil og have

modtaget en ACE-hæmmer i mindst de sidste 48 timer, og dosen af ACE-hæmmeren skal have været stabil som minimum de sidste 24 timer.

I lyset af den begrænsede kliniske erfaring omkring brugen af carvedilol hos patienter med ustabil angina, skal der udvises forsigtighed ved tilstedeværelse af sådanne symptomer.

Carvedilol skal gives med forsigtighed til patienter med kronisk hjerteinsufficiens, som behandles med digitalis, da digitalis og carvedilol begge forlænger AV-overledningstiden (se pkt. 4.5).

Andre advarsler vedrørende carvedilol og betablokkere generelt

Lægemidler med non-selektiv betablokerende aktivitet kan udløse brystsmerter hos patienter med Prinzmetal Variant Angina. Der er ingen klinisk erfaring med carvedilol hos disse patienter, selvom carvedilols alfablokerende aktivitet kan forebygge sådanne symptomer. Der skal imidlertid udvises forsigtighed ved administration af carvedilol til patienter, hvor der er mistanke om Prinzmetal Variant Angina.

Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom og tendens til bronkospasmer, som ikke behandles med orale lægemidler eller inhalationsbehandling, bør kun få carvedilol, hvis den forventede forbedring opvejer de mulige risici. Patienter med tendens til bronkospasme kan udvikle respirationsbesvær, som et resultat af en mulig øget luftvejsmodstand. Patienter, der lider af luftvejssygdomme med en bronkospastisk komponent, bør derfor ikke behandles med carvedilol (se pkt. 4.3).

Carvedilol kan skjule symptomer og tegn på akut hypoglykæmi. Der kan til tider forekomme nedsat blodsukkerkontrol hos patienter med diabetes mellitus og hjerteinsufficiens i forbindelse med brug af carvedilol. Derfor er det nødvendigt med nøje kontrol af diabetespatienter, der får carvedilol, i form af jævnlig blodsukkermåling, især under dosistitrering, og justering af diabetesmedicinen efter behov (se pkt. 4.5). Blodglucoseniveauet skal også kontrolleres nøje efter en længere fasteperiode.

På den anden side har adskillige studier vist, at vasodilaterende betablokkere, såsom carvedilol, har en mere favorabel virkning på glucose- og lipidprofilen. Carvedilol har vist beskedne insulinsensibiliserende egenskaber og kan lindre nogle manifestationer af metabolisk syndrom.

Carvedilol kan skjule symptomer og tegn på tyreotoksikose.

Carvedilol kan give bradykardi. Hvis pulsen falder til under 55 slag pr. minut, og der forekommer symptomer på bradykardi, skal carvediloldosen reduceres.

Hvis carvedilol bruges samtidigt med calciumkanalblokkere såsom verapamil og diltiazem eller sammen med andre antiarytmika, specifikt amiodaron, skal patientens blodtryk og EKG kontrolleres. Samtidig intravenøs administration bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af cimetidin bør kun ske med forsigtighed, da virkningen af carvedilol kan blive forøget (se pkt. 4.5).

Personer med kontaktlinser skal informeres om, at der kan være nedsat tåresekretion.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af carvedilol til patienter med tidligere alvorlige overfølsomhedsreaktioner samt patienter, der får desensibiliserende behandling, da betablokkere kan øge såvel følsomheden over for allergenerne som sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Der skal udvises forsigtighed ved ordinering af betablokkere til patienter med psoriasis, eftersom hudreaktioner kan blive forværret.

Svære kutane bivirkninger (SCARs): Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af svære kutane bivirkninger såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS) i forbindelse med behandling med carvedilol (se pkt. 4.8). Carvedilol bør seponeres permanent hos patienter, der oplever svære kutane bivirkninger, der muligvis kan tilskrives carvedilol.

Interaktioner med andre lægemidler: Der er en række vigtige farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner med andre lægemidler (f.eks. digoxin, ciclosporin, rifampicin, anæstetika, antiarytmika. Se pkt. 4.5).

Carvedilol bør bruges med forsigtighed til patienter med perifer karsygdom, da betablokkere kan forværre sygdomssymptomerne. Det samme gælder for patienter med Raynauds syndrom, da der kan forekomme eksacerbation eller forværring af symptomerne.

Patienter, der vides at have nedsat metabolisering af debrisoquin, bør kontrolleres nøje under behandlingens begyndelse (se pkt. 5.2).

Da der er begrænset klinisk erfaring, bør carvedilol ikke administreres til patienter med labil eller sekundær hypertension, komplet grenblokmønster, disposition til fald i blodtrykket i forbindelse med stillingsændringer (ortostatisk blodtryk), akut inflammatorisk hjertesygdom, hæmodynamisk relevant obstruktion af hjerteklapper eller hjertets udløbsveje, perifer arteriel sygdom i slutstadiet, samtidig behandling med alfa 1-receptor antagonister eller alfa 2-receptor agonister.

Hos patienter med fæokromocytom skal der påbegyndes en indledende behandling med alfablokkere inden brug af betablokkere. Selvom carvedilol udviser alfa- og betablokerende virkning, der er ikke tilstrækkelig erfaring med denne sygdom. Derfor tilrådes det at udvise forsigtighed hos disse patienter.

På grund af carvedilols negative dromotrope virkning, bør det gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok grad I.

Betablokkere reducerer risikoen for arytmi under anæstesi, men risikoen for hypotension kan blive forøget. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af visse anæstetika. Nyere studier tyder imidlertid på en fordel ved betablokkere i forebyggelse af perioperativ morbiditet af hjertet og en reduceret forekomst af kardiovaskulære komplikationer.

Som med andre betablokkere må carvedilol ikke seponeres abrupt. Dette gælder især for patienter med iskæmisk hjertesygdom. Carvedilolbehandlingen skal nedtrappes gradvist over to uger, f.eks. ved at nedsætte dagsdosis til det halve hver tredje dag. Om nødvendigt bør der på samme tid påbegyndes substitutionsterapi for at forebygge eksacerbation af angina pectoris.

Carvedilol indeholder lactosemonohydrat og sucrose. Patienter med sjældne arvelige tilstande såsom galactoseintolerans, fructoseintolerans, Lapp-laktase-mangel, glucose-galactose-malabsorption eller sucrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

***Antiarytmika***

Der er indberettet isolerede tilfælde af overledningsforstyrrelser (sjældent kompromitteret hæmodynamik), hvis oral carvedilol og oral diltiazem verapamil og/eller amiodaron gives samtidigt. Som med andre betablokkere skal EKG og blodtryk kontrolleres nøje ved samtidig administration af calciumkanalblokkere af verapamil- og diltiazemtypen på grund af risikoen for AV-overledningsforstyrrelser eller risikoen for hjertesvigt (synergieffekt). Der skal udføres nøje kontrol ved samtidig administration af carvedilol og amiodaron (oral) eller antiarytmika af klasse I. Der er indberettet bradykardi, hjertestop og ventrikelflimren kort efter påbegyndt behandling med betablokkere hos patienter, der får amiodaron. Der er risiko for hjertesvigt i tilfælde af samtidig intravenøs administration af antiarytmika af klasse Ia eller Ic.

Samtidig behandling med reserpin, guanethidin, methyldopa, guanfacin og monoaminoxidasehæmmere (undtagen MAO-B-hæmmere) kan medføre yderligere nedsat hjertefrekvens. Det anbefales at kontrollere vitale tegn for hypotension.

***Dihydropyridiner***

Administration af dihydropyridiner og carvedilol skal ske under nøje supervision, da der er indberettet hjertesvigt og alvorlig hypotension.

***Nitrater***

Øget hypotensiv virkning.

***Hjerteglykosider***

Der er set en stigning af steady state-digoxin med ca. 16 % og af digitoxin med ca. 13 % hos hypertensive patienter i forbindelse med samtidig brug af carvedilol og digoxin. Kontrol af plasmakoncentrationen af digoxin anbefales ved påbegyndelse, seponering eller justering af carvedilolbehandlingen.

***Andre antihypertensiva***

Carvedilol kan ved samtidig administration forstærke virkningen af andre antihypertensiva (f.eks. alfa 1-receptor antagonister) og lægemidler med antihypertensive bivirkninger såsom barbiturater, phenothiaziner, tricykliske antidepressiva, vasodilaterende midler og alkohol.

***Ciclosporin og tacrolimus***

Der er set begrænsede stigninger af den gennemsnitlige dalværdi af ciclosporinkoncentrationen efter påbegyndt carvedilolbehandling hos 21 patienter med nyretransplantat, der led af kronisk vaskulær rejektion. Hos ca. 30 % af patienterne skulle ciclosporindosen nedsættes for at opretholde ciclosporinkoncentrationen i det terapeutiske område, mens der hos resten ikke var behov for justering. I gennemsnit blev ciclosporindosen nedsat ca. 20 % hos disse patienter. Grundet stor interindividuel variabilitet i den dosisjustering, der er behov for, anbefales det at kontrollere ciclosporinkoncentrationen nøje efter påbegyndt carvedilolbehandling, og at ciclosporindosen justeres efter behov. I tilfælde af intravenøs administration af ciclosporin er der ingen forventede interaktioner med carvedilol. Derudover er der evidens for, at CYP3A4 er involveret i metabolismen af carvedilol. Da tacrolimus er et substrat for P-glykoprotein og CYP3A4, kan dets farmakokinetik også blive påvirket af carvedilol gennem disse interaktionsmekanismer.

Såvel hæmmere som induktorer af CYP2D6 og CYP2C9 kan ændre den systemiske og/eller præsystemiske metabolisme af carvedilol stereoselektivt, hvilket fører til øgede eller reducerede plasmakoncentrationer af *R*- og *S*-carvedilol (se pkt. 5.2). Nedenfor beskrives nogle eksempler, der er set hos patienter eller raske frivillige, men listen er ikke udtømmende.

***Amiodaron***

I et *in vitro*-studie med humane levermikrosomer hæmmede amiodaron og desethylamiodaron oxideringen af *R*- og *S-*carvedilol. Der blev set en signifikant 2,2-foldig stigning i dalkoncentrationen af *R*- og *S-*carvedilol hos patienter med hjerteinsufficiens, som fik carvedilol og amiodaron samtidig, i forhold til patienter i monoterapi med carvedilol. Indvirkningen på *S-*carvedilol blev tilskrevet amiodaron-metabolitten desethylamiodaron, som er en potent CYP2C9-hæmmer. Det anbefales at udføre tæt monitorering af betablokade aktivitet hos patienter i behandling med carvedilol og amiodaron.

***Fluoxetin og paroxetin***

I et randomiseret, *cross-over*-studie med 10 patienter med hjertesvigt førte samtidig administration af carvedilol og fluoxetin, der er en potent CYP2D6-hæmmer, til stereoselektiv hæmning af carvedilolmetabolismen med en stigning på 77 % i gennemsnitligt AUC af *(R+)*-enantiomeren og en statistisk ikke-signifikant stigning på 35 % i AUC af *(S-)-*enantiomeren i forhold til placebo. Der blev dog ikke set nogen forskelle i bivirkninger, blodtryk eller hjertefrekvens imellem behandlingsgrupperne.

Indvirkningen af en enkelt dosis paroxetin, som er en potent CYP2D6-hæmmer, på carvedilols farmakokinetik er blevet undersøgt hos 12 raske forsøgsdeltagere efter en enkelt oral dosis. Til trods for en signifikant stigning i tilgængeligheden af *R*- og *S-*carvedilol blev der ikke set nogen kliniske virkninger hos de raske forsøgsdeltagere.

***Alkohol***

Alkoholindtag har vist sig at have akutte hypotensive virkninger, som kan øge blodtryksreduceringen forårsaget af carvedilol. Da carvedilol er opløseligt i ethanol, kan tilstedeværelsen af alkohol påvirke hastigheden og/eller omfanget af intestinal absorption af carvedilol. Derudover metaboliseres carvedilol delvist af CYP2E1, et enzym kendt for at være induceret og hæmmet af alkohol.

***Grapefrugtjuice***

Indtagelse af en enkelt dosis på 300 ml grapefrugtjuice resulterede i en 1,2 fold stigning i AUC for carvedilol sammenlignet med vand. Imens den kliniske relevans er uklar, bør patienter undgå samtidig indtagelse af grapefrugtjuice, i det mindste, indtil et stabilt dosis-respons-forhold er etableret.

***Antidiabetika, inklusive insulin***

Den blodsukkernedsættende virkning af insulin og oral diabetesmedicin kan blive forstærket. Symptomer på hypoglykæmi kan være skjulte. Der er behov for jævnlig blodsukkerkontrol hos diabetespatienter.

***Clonidin***

Samtidig brug af clonidin og lægemidler med betablokerende egenskaber kan forstærke den blodtryks- og hjertefrekvenssænkende virkning. Når samtidig behandling med betablokkere og clonidin skal afsluttes, skal betablokkeren seponeres først. Clonidinbehandlingen kan herefter seponeres flere dage senere ved gradvis reduktion af dosis.

***Inhalationsanæstetika***

Det tilrådes at være forsigtig ved brug af anæstesi på grund af den samvirkende, negative inotrope og hypotensive virkning af carvedilol og visse anæstetika.

***NSAID-præparater, østrogener og korticosteroider***

Samtidig brug af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) og beta-adrenerge blokkere kan resultere i en stigning i blodtrykket og forringet kontrol af blodtrykket.

Carvedilols antihypertensive virkning nedsættes på grund af vand- og natriumretention.

***Lægemidler der inducerer eller hæmmer cytokrom P450-enzymer***

Patienter, der får lægemidler, som inducerer (f.eks. rifampicin og barbiturater) eller hæmmer (f.eks. cimetidin, ketoconazol, fluoxetin, haloperidol, verapamil, erythromycin) cytokrom P450-enzymer, skal kontrolleres nøje under samtidig behandling med carvedilol, da serumkoncentrationen af carvedilol kan blive reduceret af de første stoffer og øget af enzymhæmmerne.

Rifampicin reducerede plasmakoncentrationen af carvedilol med ca. 70 %. Cimetidin forhøjede AUC med ca. 30 % men forårsagede ingen ændring i Cmax. Det kan være nødvendigt at udvise forsigtighed hos patienter, der får inducere af oxidaser med blandet funktion, f.eks. rifampicin, da serumniveauet af carvedilol kan blive reduceret, eller hæmmere af oxidaser med blandet funktion, f.eks. cimetidin, da serumniveauet kan blive forhøjet. Men baseret på den relativt lille effekt af cimetidin på carvedilolniveauet, er sandsynligheden for klinisk vigtig interaktion minimal.

***Sympatomimetika med alfamimetisk og betamimetisk virkning***

Risiko for hypertension og kraftig bradykardi.

***Ergotamin***

Øget vasokonstriktion.

***Neuromuskulære blokkere***

Øget neuromuskulær blokering.

***Bronkodilatatorer af betaagonisttypen***

Ikke-kardioselektive betablokkere modvirker de bronkodilaterende virkninger af bronkodilatatorer af betaagonisttypen. Omhyggelig kontrol af patienter anbefales.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af carvedilol til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Betablokkere reducerer perfusion i placenta, hvilket kan resultere i intrauterin fosterdød og immature og præmature fødsler. Derudover kan der forekomme bivirkninger (især hypoglykæmi, hypotension, bradykardi, respirationsdepression og hypotermi) hos fostret og den nyfødte. Der er øget risiko for hjerte- og lungekomplikationer hos den nyfødte i den postnatale periode. Carvedilol bør ikke anvendes under graviditen, medmindre det er på tvingende indikation (dvs. hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret/den nyfødte). Behandlingen skal stoppes 2-3 dage før termin. Hvis dette ikke er muligt, skal den nyfødte kontrolleres i de første 2-3 dage efter fødslen.

Amning

Carvedilol er lipofil, og ifølge resultaterne fra studier med diende dyr udskilles carvedilol og dets metabolitter i brystmælk. Derfor bør mødre, der får carvedilol, ikke amme. Udskillelsen af carvedilol i human mælk er ikke blevet fastlagt.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Carvedilol påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Visse personer kan få nedsat opmærksomhed, især ved behandlingsstart eller lægemiddeljustering. Dette gælder især ved behandlingsstart, dosisøgning eller behandlingsændring og sammen med alkohol.

* 1. **Bivirkninger**

*(a) Oversigt over sikkerhedsprofilen*

Hyppigheden af bivirkninger er ikke dosisafhængig, med undtagelse af svimmelhed, unormalt syn og bradykardi.

*(b) Skema over bivirkninger*

Risikoen for de fleste bivirkninger ved carvedilol er den samme for alle indikationer.

Undtagelserne er beskrevet i underafsnit (c).

Hyppigheden inddeles i følgende kategorier:

Meget almindelig ≥ 1/10

Almindelig ≥ 1/100 og < 1/10

Ikke almindelig ≥ 1/1 000 og < 1/100

Sjælden ≥ 1/10 000 og < 1/1 000

Meget sjælden < 1/10 000

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Almindelig: Bronkitis, lungebetændelse, infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion

*Blod og lymfesystem*

Almindelig: Anæmi

Sjælden: Trombocytopeni

Meget sjælden: Leukopeni

*Immunsystemet*

Meget sjælden: Overfølsomhed (allergisk reaktion)

*Metabolisme og ernæring*

Almindelig: Vægtstigning, hyperkolesterolæmi, nedsat blodsukkerkontrol (hyperglykæmi, hypoglykæmi) hos patienter med eksisterende diabetes

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Depression, forsænket stemningsleje

Ikke almindelig: Søvnforstyrrelse, konfusion, mareridt, hallucinationer

Meget sjælden: Psykoser

*Nervesystemet*

Meget almindelig: Svimmelhed, hovedpine

Ikke almindelig: Præsynkope, synkope, paræstesi

*Øjne*

Almindelig: Nedsat syn, nedsat tåresekretion (tørre øjne), øjenirritation

*Hjerte*

Meget almindelig: Hjerteinsufficiens

*Almindelig:* Bradykardi, ødem, hypervolæmi, overhydrering

Ikke almindelig: Atrioventrikulært blok, angina pectoris

*Vaskulære sygdomme*

Meget almindelig: Hypotension

Almindelig: Ortostatisk hypotension, perifere kredsløbsforstyrrelser (kolde ekstremiteter, perifer karsygdom, eksacerbation af claudicatio intermittens og Raynauds fænomen), hypertension

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: Dyspnø, lungeødem, astma hos disponerede patienter

Sjælden: Tilstoppet næse

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: Kvalme, diarré, opkastning, dyspepsi, abdominalsmerter

Ikke almindelig: Obstipation

Sjælden: Mundtørhed

*Lever og galdeveje*

Meget sjælden: Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og gammaglutamyltransferase (GGT)

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Hudreaktioner (f.eks. allergisk exanthema, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis- og lichen planus-agtige hudlæsioner og øget svedafsondring), alopeci

Meget sjælden: Alvorlige kutane bivirkninger (f.eks. stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytem multiform)

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Almindelig: Smerter i ekstremiteter

*Nyrer og urinveje*

Almindelig: Nyresvigt og unormal nyrefunktion hos patienter med diffus karsygdom og/eller underliggende nyreinsufficiens, vandladningsforstyrrelser

Meget sjælden: Urinkontinens hos kvinder

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: Erektil dysfunktion

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Asteni (udmattelse)

Almindelig: Smerter, ødem

*(c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Svimmelhed, synkope, hovedpine og asteni er sædvanligvis milde og forekommer mest sandsynligt i begyndelsen af behandlingen.

*Hos patienter med kongestivt hjertesvigt kan der forekomme forværret hjertesvigt og væskeretention under optitrering af carvediloldosen (se pkt. 4.4).*

Hjertesvigt indberettes som en almindelig bivirkning for både placebo- og carvedilolbehandlede patienter (hhv. 14,5 % og 15,4 %) hos patienter med venstre ventrikulær dysfunktion efter akut myokardieinfarkt.

Der er set reversibel forringelse af nyrefunktionen med carvedilolbehandling hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens med lavt blodtryk, iskæmisk hjertesygdom og diffus karsygdom og/eller underliggende nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under brug af carvedilol efter markedsføring. Da disse bivirkninger er rapporteret ud fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at lave et pålideligt estimat af deres hyppighed og/eller fastslå et kausalt forhold til lægemiddeleksponering:

*Som klasse kan adrenerge beta-receptorblokkere forårsage, at latent diabetes fremtræder, at eksisterende diabetes forværres, og at modregulering af blodglucose hæmmes.*

Hjerte

Sinusarrest kan forekomme hos prædisponerede patienter (f.eks. ældre patienter eller patienter med eksisterende bradykardi, sinusknudedysfunktion eller atrioventrikulært blok).

Carvedilol kan forårsage urinkontinens hos kvinder, som forsvinder efter seponering af lægemidlet.

**Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

Symptomer

I tilfælde af overdosering kan der være alvorlig hypotension, bradykardi, hjertesvigt, kardiogent shock, sinusarrest og hjertestop. Der kan også forekomme respirationsproblemer, bronkospasmer, opkastning, bevidsthedsforstyrrelser og generaliserede krampeanfald.

Behandling

Udover generel, støttende behandling skal de vitale tegn kontrolleres og korrigeres som intensiv behandling efter behov.

Atropin kan bruges ved alvorlig bradykardi, mens der anbefales intravenøs glucagon eller sympatomimetika (dobutamin, isoprenalin) til at støtte ventrikelfunktionen. Hvis der kræves en positiv inotrop virkning, bør phosphodiesterasehæmmere (PDE) overvejes. Hvis perifer vasodilatation dominerer intoksikationsprofilen, bør der administreres norepinephrin eller noradrenalin med kontinuerlig kontrol af kredsløbet. I tilfælde af lægemiddelresistent bradykardi, bør der pågyndes behandling med pacemaker.

Ved bronkospasmer bør der gives beta-sympatomimetika (som spray eller intravenøst), eller der bør administreres aminophyllin intravenøst ved langsom injektion eller infusion. I tilfælde af krampeanfald anbefales langsom intravenøs injektion af diazepam eller clonazepam.

Carvedilol er proteinbundet i høj grad. Derfor kan det ikke elimineres via dialyse.

Gastrisk skylning eller induceret opkastning kan være nyttigt i de første par timer efter indtagelse.

I tilfælde af alvorlig overdosering med symptomer på shock skal den støttende behandling fortsættes tilstrækkeligt længe, dvs. indtil patientens tilstand er stabiliseret, da der kan forventes forlænget eliminationshalveringstid og redistribution af carvedilol fra dybere kompartmenter.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alfa- og betablokkere. ATC-kode: C 07 AG 02.

Carvedilol er en vasodilaterende non-selektiv betablokker, der reducerer den perifere karmodstand ved selektiv alfa 1-receptorblokade og hæmmer renin-angiotensinsystemet gennem non-selektiv betablokade. Renin-aktiviteten i plasma reduceres, og væskeretention er sjælden.

Nogle af begrænsningerne ved traditionelle betablokkere synes ikke at gå igen hos nogle af de vasodilaterende betablokkere, såsom carvedilol.

Carvedilol har ingen intrinsisk sympatomimetisk aktivitet (ISA). Ligesom propanolol har det membranstabiliserende egenskaber.

Carvedilol er en racemat af to stereoisomere. Begge enantiomere blev fundet at have adrenerg alfa-blokerende aktivitet hos dyremodeller. Non-selektiv beta1- og beta2-adrenoceptor blokade skyldes hovedsageligt S(-)enantiomeren.

Carvedilols antioxiderende egenskaber og dets metabolitter er påvist i in vitro- og in vivo-dyrestudier og in vitro i en række humane celletyper.

Kliniske studier har vist, at balancen mellem vasodilatation og beta-blokade fra carvedilol resulterer i følgende effekter:

Hos hypertensive patienter associeres et fald i blodtrykket ikke med samtidig øget perifer modstand, som det ses med rene betablokkere. Hjertefrekvensen sænkes let. Slagvolumen er uændret. Den renale blodgennemstrømning og nyrefunktionen forbliver normal. Det samme gør den perifere blodgennemstrømning. Derfor ses der sjældent kolde ekstremiteter, som ofte ses med betablokkere. Carvedilol øger plasmakoncentrationen af norepinephrin hos hypertensive patienter.

Ved forlænget behandling af patienter med angina pectoris har carvedilol haft en anti-iskæmisk virkning og har virket smertelindrende. Hæmodynamiske studier har påvist, at carvedilol reducerer ventrikulær pre- og afterload med deraf følgende forbedring af systolisk og diastolisk funktion i venstre ventrikel uden væsentlige ændringer i hjerteydelsen. Hos patienter med dysfunktion i venstre ventrikel eller kongestivt hjertesvigt er det påvist, at carvedilol har en gunstig virkning på hæmodynamik og venstre ventrikels uddrivningsfraktion og dimensioner.

Carvedilol har ingen negativ effekt på serumlipidprofilen eller elektrolytter. Forholdet mellem HDL (high-density-lipoproteiner) og LDL (low-density-lipoproteiner) forbliver normalt og hos hypertensive patienter med dyslipidæmi er der rapporteret om gunstige virkninger på serumlipiderne efter seks måneders oral behandling.

Klinisk virkning

*Nedsat nyrefunktion*

Flere åbne studier har vist, at carvedilol er et effektivt middel hos patienter med renal hypertension. Det samme gælder for patienter med kronisk nyresvigt, patienter i hæmodialyse eller patienter der har fået nyretransplantation. Carvedilol forårsager en gradvis reduktion af blodtrykket både på dialyse- og ikke-dialysedage, og de blodtrykssænkende virkninger er sammenlignelige med dem, der ses hos patienter med normal nyrefunktion. På baggrund af resultater opnået i sammenlignende studier med patienter i hæmodialyse, blev det konkluderet, at carvedilol var mere effektiv end calciumantagonister og blev tolereret bedre.

I to studier blev carvedilol 25 mg, indgivet to gange dagligt, sammenlignet med andre antianginale lægemidler af anerkendt værdi hos patienter med kronisk stabil anstrengelsesudløst angina. De dosisregimer, der blev valgt, var de, der i vid udstrækning bliver anvendt i klinisk praksis. Begge studier havde et dobbeltblindet, parallel-gruppe design. Det primære mål var total træningstid (total exercise time, TET).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studie nr.: | Kontrol (dosis) | Antal patienter  carvedilol/komparatormiddel | Behandlingsvarighed |
| 060 | Verapamil (120 mg tre gange dagligt) | 126/122 | 12 uger |
| 061 | ISDN s.r. (40 mg to gange dagligt) | 93/94 | 12 uger |

Resultaterne fra begge studier viste klart, at der for TET ved dalværdi af lægemiddelniveauer i blodet efter 12 ugers behandling ikke var nogen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne. Imidlertid viste risikoforholdene opnået fra *Cox proportional hazard model* en tendens til fordel for carvedilol, hvilket indikerer, at carvedilol i gennemsnit var 114 % så effektiv som verapamil (90 % CI: 85-152 %) og 134 % så effektiv som ISDN (90 % Cl: 96-185 %). Dette var også tilfældet for *time to angina* (TTA) og *ST-segment depression* (TST) ved dalværdien. Stigningen i TET var ca. 50 sekunder i alle grupper; forbedringerne for TTA og TST var ca. 30 sekunder, hvilket er klinisk relevant.

I undersøgelse 060 viste 48-timers Holter-monitorerings datamålinger en reduktion af antallet og varigheden af ST-segment depressioner (tavst myokardieiskæmi) i begge behandlingsgrupper. Carvedilol reducerede også præmature atrielle og ventrikulære kontraktioner (PAC, PVC), koblinger og løb.

*Kronisk hjerteinsufficiens*

Carvedilol reducerer dødelighed og indlæggelser signifikant og forbedrer symptomer og venstre ventrikels funktion hos patienter med iskæmisk eller non-iskæmisk kronisk hjerteinsufficiens. Effekten af carvedilol er dosisafhængig.

*Patienter med kronisk hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens*

Carvedilol reducerer morbiditet og dødelighed hos dialysepatienter med dilateret kardiomyopati, såvel som dødelighed af alle årsager, kardiovaskulær dødelighed og hjerteinsufficiens dødelighed, eller første indlæggelse af patienter med hjerteinsufficiens med mild til moderat ikke-dialyseafhængige kronisk nyresygdom. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier med et stort antal patienter (> 4 000) med mild til moderat kronisk nyresygdom, understøtter carvedilolbehandling hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel med eller uden symptomatisk hjerteinsufficiens til at reducere hyppigheden af alle typer af dødelighed såvel som hændelser relateret til hjerteinsufficiens.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af carvedilol hos børn og unge er ikke blevet fastlagt grundet begrænset antal og størrelse af studier. Tilgængelige studier fokuserer på behandling af pædiatrisk hjerteinsufficiens, som adskiller sig fra sygdommen hos voksne i forhold til karakteristika og ætiologi. Grundet det lille antal af deltagere sammenlignet med studier hos voksne, og en generel mangel på et optimalt doseringsskema til børn og unge, er den tilgængelige data ikke tilstrækkelig til at fastlægge en pædiatrisk sikkerhedsprofil for carvedilol.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Carvedilol absorberes hurtigt efter oral administration. Hos raske forsøgspersoner nås den maksimale serumkoncentration ca. 1 time efter administration. Den absolutte biotilgængelighed af carvedilol hos mennesker er ca. 25 %.

Der er et lineært forhold mellem dosis og serumkoncentrationer af carvedilol. Mad påvirker ikke biotilgængeligheden eller den maksimale serumkoncentration, selvom tiden til at nå maksimal serumkoncentration forlænges.

Efter oral administration af en 25 mg kapsel hos raske forsøgsdeltagere blev carvedilol hurtigt absorberet i løbet af cirka 1½ time (tmax) med en maksimal plasmakoncentration (Cmax) på 21 mg/l. Cmax-værdierne er lineært relateret til dosis. Efter indtagelsen gennemgår carvedilol markant first pass-metabolisme, der resulterer i en absolut biotilgængelighed på cirka 25 % hos raske mandlige forsøgsdeltagere. Carvedilol er et racemat, og *S*-(-)-enantiomeren bliver tilsyneladende nedbrudt hurtigere (med en absolut oral biotilgængelighed på 15 %) end *R*-(+)-enantiomeren, som har en absolut oral biotilgængelighed på 31 %. Den maksimale plasmakoncentration af *R*-carvedilol er cirka to gange højere end den maksimale plasmakoncentration af *S*-carvedilol.

*In vitro*-studier har vist, at carvedilol er et substrat for efflux transportøren P-glykoprotein. P-glykoproteins bidrag til fordelingen af carvedilol er også blevet bekræftet *in vivo* hos forsøgsdeltagere.

Fødevarer påvirker ikke biotilgængeligheden, opholdstiden eller den maksimale serumkoncentration, selvom tiden til at nå den maksimale serumkoncentration er forsinket.

Fordeling

Carvedilol er stærkt lipofilt. Proteinbindingen i plasma er ca. 98-99 %. Distributionsvolumen er ca. 2 l/kg og øges hos patienter med levercirrose.

Biotransformation

Hos mennesker og undersøgte dyrearter metaboliseres carvedilol i udbredt grad til adskillige metabolitter, der primært udskilles i galden. First pass-effekten efter oral administration er ca. 60-75 %. Moderstoffets enterohepatiske kredsløb blev påvist hos dyr.

Carvedilol metaboliseres i vid udstrækning i leveren, hvor glukuronidering er en af de vigtiste reaktioner. Demethylering og hydroxylering ved fenolringen producerer 3 aktive metabolitter med blokerende aktivitet i beta-adrenerge receptorer.

Ifølge prækliniske studier er metabolit 4 - hydroxyphenols beta-blokerende aktivitet ca. 13 gange højere end carvedilols. De tre aktive metabolitter har en svag vasodilaterende aktivitet sammenlignet med carvedilol. Hos mennesker er deres koncentration ca. 10 gange lavere end moderstoffet. To af carbazolhydroxy-metabolitterne er ekstremt kraftige antioxidanter med en styrke på 30-80 gange carvedilols styrke.

Farmakokinetike studier i mennesker har vist, at den oxidative metabolisme af carvedilol er stereoselektiv. Resultaterne af et *in vitro*-studie tydede på, at forskellige cytokrom P450-isoenzymer kan være involveret i oxiderings- og hydroxyleringsprocesserne, herunder CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, såvel som CYP1A2.

Studier af raske frivillige og patienter har vist, at *R*-enantiomeren overvejende metaboliseres af CYP2D6. S-enantiomeren er hovedsageligt metaboliseret af CYP2D6 og CYP2C9.

Genetisk polymorfisme

Resultaterne af klinisk farmakokinetiske studier hos mennesker har vist, at CYP2D6 spiller en stor rolle i metabolismen af *R*- og *S*-carvedilol. Som følge heraf, forøges plasmakoncentrationen af *R*- og *S*-carvedilol hos personer der har langsomt metaboliserende CYP2D6. Betydningen af CYP2D6-genotypen i farmakokinetikken af *R*- og *S*-carvedilol blev bekræftet i populationsfarmakokinetiske studier, hvorimod andre studie ikke bekræftede denne observation. Det blev konkluderet, at den genetiske polymorfisme i CYP2D6 kan have begrænset klinisk signifikans.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid af carvedilol er ca. 6 timer. Plasmaclearance er ca. 500-700 ml/min. Elimination sker hovedsageligt via galden, og udskillelse hovedsageligt via fæces. En mindre del elimineres via nyrerne i form af forskellige metabolitter.

Efter en enkelt oral administration af 50 mg carvedilol udskilles omkring 60 % i galden og elimineres i form af metabolitter med afføringen inden for 11 dage. Efter en enkelt oral dosis udskilles kun ca. 16 % i urinen i form af carvedilol eller dets metabolitter. Urinudskillelsen af uændret lægemiddel udgør mindre end 2 %. Efter intravenøs infusion af 12,5 mg carvedilol til raske frivillige, når plasmaclearance op på ca. 600 ml/min og eliminationshalveringstiden på omkring 2,5 timer. I de samme individer var eliminationshalveringstiden for en 50 mg kapsel 6,5 timer, svarende til netop absorptionshalveringstiden fra kapslen. Efter oral administration er *S*-carvedilols helkrops clearance ca. to gange højere end den for *R*-carvedilol.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos nogle af de hypertensive patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 30 ml/min.) sås en stigning i plasmakoncentrationerne af carvedilol på ca. 40-50 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Maksimale plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens steg også med gennemsnitligt 10-20 %. Resultaterne varierede imidlertid meget. Eftersom carvedilol primært udskilles via fæces, er en signifikant akkumulation hos patienter med nedsat nyrefunktion ikke sandsynlig.

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion er der ikke behov for at ændre carvediloldosen (se pkt. 4.2).

Patienter med leverinsufficiens

Hos patienter med levercirrose stiger carvedilols systemiske tilgængelighed 80 % pga. nedsat first pass-effekt. Derfor er carvedilol kontraindiceret hos patienter med klinisk sikker leverinsufficiens (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Ældre patienter

Alder har ingen statistisk signifikant effekt på carvedilols farmakokinetiske parametre hos hypertensive patienter. Et studie med ældre, hypertensive patienter viste ingen forskel mellem bivirkningsprofilen for denne gruppe og yngre patienter. Et andet studie med ældre patienter med koronararteriesygdom viste ingen forskel i de indberettede bivirkninger kontra de bivirkninger, der blev indberettet af yngre patienter.

Børn og unge

Der foreligger begrænset information om farmakokinetikken hos patienter under 18 år. Den vægttilpassede clearance hos børn og unge er signifikant større end hos voksne.

Diabetespatienter

Hos hypertensive patienter med type 2-diabetes blev der ikke set nogen effekt af carvedilol på blodglucose (fastende eller postprandial) og glykosyleret hæmoglobin A, og det var ikke nødvendigt at ændre dosen af diabetesmedicinen.

Hos patienter med type 2-diabetes havde carvedilol ingen statistisk signifikant indvirkning på glucosetolerancetesten. Hos ikke-diabetiske, hypertensive patienter med ændret insulinsensitivitet (syndrom X) øgede carvedilol insulinsensitiviteten. De samme resultater blev observeret hos hypertensive patienter med type 2-diabetes.

Hjerteinsufficiens

I et studie med 24 patienter med hjerteinsufficiens var clearance af R- og S-carvedilol signifikant lavere end tidligere estimeret hos raske frivillige. Disse resultater tydede på, at farmakokinetikken af R- og S-carvedilol ændres signifikant ved hjerteinsufficiens.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Carvedilol viste intet mutagent eller karcinogent potentiale.

Teratogenicitet

Der er ingen evidens fra dyrestudier, der viser, at carvedilol har teratogene virkninger.

Høje carvediloldoser hæmmede fertiliteten og påvirkede graviditeten hos rotter (øget resorption). Der blev også set reduceret fostervægt og forsinket skeletal udvikling hos rotter. Embryotoksicitet (øget tab efter implantation) forekom hos rotter og kaniner ved doser på hhv. 200 mg/kg og 75 mg/kg (38 til 100 gange den maksimale anbefalede humane dosis).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Crospovidon (type A)

Crospovidon (type B)

Povidon 30

Sucrose

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Macrogol 400

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

Hypromellose

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC-aluminium

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

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med et hvidt låg, uigennemsigtigt polypropylen

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60, 100, 250, 500 og 1000 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

6,25 mg: 50053

12,5 mg: 50054

25 mg: 50055

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juni 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. september 2023