

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Carvedilol Alvogen 6,25 mg tafla Carvedilol Alvogen 12,5 mg tafla Carvedilol Alvogen 25 mg tafla

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 6,25 mg, 12,5 mg eða 25 mg af carvediloli.

Hjálparefni með þekktu verkun: 89 mg/86 mg/171 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

6,25 mg töflur: hvítar, tvíkúptar, hylkislaga töflur með ígreypu „C“, deiliskoru og „2“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

12,5 mg töflur: hvítar, tvíkúptar, hylkislaga töflur með ígreypu „C“, deiliskoru og „3“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

25 mg töflur: hvítar, tvíkúptar, hylkislaga töflur með ígreypu „C“, deiliskoru og „4“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni.

Töflunum má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur.

Langvinn, stöðug hjartaöng.

Viðbótarmeðferð við miðlungi alvarlegri til alvarlegri, stöðugri hjartabilun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Carvedilol Alvogen fæst í 3 styrkleikum: 6,25 mg, 12,5 mg og 25 mg.

Skammtar

Háþrýstingur

Carvedilol má nota til meðferðar á háþrýstingi eitt sér eða ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, einkum tíazíðþvagræsilyfjum. Mælt er með skömmtun einu sinni á dag, ráðlagður stakur skammtur er hins vegar að hámarki 25 mg og hæsti ráðlagði dagsskammtur er 50 mg.

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur er 12,5 mg einu sinni á dag fyrstu tvo dagana. Síðan er meðferðinni haldið áfram með skammtinum 25 mg/dag. Ef þörf krefur má auka skammtinn smám saman með tveggja vikna eða lengra millibili

Aldraðir

Ráðlagður upphafsskammtur við háþrýstingi er 12,5 mg einu sinni á dag, sá skammtur getur einnig nægt við áframhaldandi meðferð. Ef svörun við meðferð er ekki fullnægjandi með þessum skammti, má hins vegar smám saman auka hann, með tveggja vikna eða lengra millibili.

Langvinn, stöðug hjartaöng

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur er 12,5 mg tvisvar á dag í tvo daga. Síðan er meðferðinni haldið áfram með skammtinum 25 mg tvisvar á dag. Ef þörf krefur má auka skammtinn smám saman með tveggja vikna eða lengra millibili. Stærsti ráðlagði dagsskammtur er 100 mg, skipt í tvo skammta (tvisvar á dag).

Aldraðir

Ráðlagður upphafsskammtur er 12,5 mg tvisvar á dag í tvo daga. Síðan er meðferðinni haldið áfram með skammtinum 25 mg tvisvar á dag, sem er stærsti ráðlagði dagsskammtur.

Hjartabilun

Meðferð á miðlungi alvarlegri til alvarlegri hjartabilun til viðbótar við hefðbundna grunnmeðferð með þvagræsilyfjum, ACE-hemlum, digitalis og/eða æðavíkkandi lyfjum. Sjúklingurinn skal vera í klínísku jafnvægi (engin breyting á NYHA-flokki, engin innlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar) og grunnmeðferðin á að hafa verið í jafnvægi í a.m.k. 4 vikur fyrir meðferð. Auk þess á sjúklingurinn að hafa skerðingu á útfallshlutfalli vinstri slegils og hjartsláttartíðni á að vera >50 slög/mín. og slagbilsþrýstingur >85 mmHg (sjá kafla 4.3).

Upphafsskammturinn er 3,125 mg tvisvar á dag í tvær vikur. Ef upphafsskammturinn þolist vel, má auka skammtinn af carvediloli með tveggja vikna eða lengra millibili, fyrst í 6,25 mg tvisvar á dag, síðan 12,5 mg tvisvar á dag og síðan 25 mg tvisvar á dag. Ráðlagt er að auka skammtinn eins mikið og sjúklingurinn þolir.

Stærsti ráðlagði skammtur er 25 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem vega minna en 85 kg og 50 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem vega meira en 85 kg, að því tilskyldu að hjartabilunin sé ekki alvarleg. Gæta skal varúðar við aukningu skammts í 50 mg tvisvar á dag og sjúklingurinn skal vera undir nákvæmu eftirliti læknis.

Skammvinn versnun á einkennum hjartabilunar getur orðið í upphafi meðferðar, eða vegna skammtaaukningar, einkum hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun og/eða í meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum. Þetta krefst þess yfirleitt ekki að meðferð sé hætt, en ekki á að auka skammtinn. Læknir/hjartasérfræðingur skal hafa eftirlit með sjúklinginum eftir að meðferð með carvediloli er hafin eða skammtur aukinn. Fyrir hverja skammtaaukningu skal skoða sjúklinginn vegna hugsanlegra einkenna versnandi hjartabilunar eða einkenna verulegrar æðavíkkunar (t.d. nýrnastarfsemi, líkamsþyngd, blóðþrýstingur, hjartsláttartíðni og hjartsláttartaktur). Versnandi hjartabilun eða vökvauppsöfnun er meðhöndluð með því að auka skammtinn af þvagræsilyfinu og ekki á að auka skammtinn af carvediloli fyrir en ástand sjúklingsins hefur náð jafnvægi. Ef hægsláttur kemur fram eða ef AV-leiðnitími lengist á fyrst að hafa eftirlit með þéttni digoxíns. Stöku sinnum getur verið nauðsynlegt að minnka skammt carvedilols eða hætta meðferð alveg tímabundið. Jafnvel í þessum tilvikum getur verið hægt að halda áfram skammtaaukningu með carvediloli með góðum árangri.

Ef meðferð með carvediloli er hætt í meira en tvær vikur á að hefja hana aftur með 3,125 mg tvisvar á dag og auka skammta smám saman, eins og ráðlagt er hér að framan.

Skert nýrnastarfsemi

Ákveða þarf skammt fyrir hvern sjúkling fyrir sig, en samkvæmt lyfjahvarfabreytum eru engar vísbendingar um að skammtaaðlögun carvedilols sé nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Miðlungi alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg.

Börn

Engin reynsla er af notkun hjá börnum og unglingum.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar geta verið næmari fyrir áhrifum carvedilols og eiga að vera undir nánara eftirliti.

Eins og á við um aðra beta-blokka, og sérstaklega hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm, skal hætta notkun carvedilols smám saman (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Töflurnar þarf ekki að taka með máltíð. Hins vegar er mælt með því að sjúklingar með hjartabilun taki carvedilol með máltíð til að hægja á frásoginu og minnka hættu á réttstöðuprýstingsfalli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Óstöðug/vanmeðhöndluð hjartabilun.
- Skerðing á lifrarstarfsemi með klínískri þýðingu.
- Efnaskiptablóðsýring.
- AV-leiðslurof af öðru eða þriðja stigi (nema að hjartagangráður sé til staðar).
- Alvarlegur hægláttur (<50 slög/mín.).
- Sjúkur sínushnútur (þ.m.t. gúls- og gáttarof).
- Alvarlegur lágþrýstingur (slagbilsþrýstingur minni en 85 mmHg).
- Hjartalost.
- Saga um berkjukrampa eða astma.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Langvarandi hjartabilun

Hjá sjúklingum með hjartabilun getur versnun eða vökvauppsöfnun átt sér stað þegar skammtur carvedilols er aukinn. Ef slík einkenni koma fram skal auka skammt þvagræsilyfsins og halda skammti carvedilols óbreyttum þar til sjúklingurinn er aftur orðinn stöðugur. Í sumum tilfellum getur verið nauðsynlegt að draga úr skammti carvedilols eða, í einstaka tilfalli, að hætta meðferð tímabundið. Slík tilfalli koma þó ekki í veg fyrir árangursríka skammtaaðlögun carvedilols seinna meir. Gæta þarf varúðar þegar carvedilol er gefið ásamt hjartaglykósíðum, vegna þess að bæði lyfin seinka gáttasleglaleiðni.

Nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með hjartabilun

Afturkræf skerðing á nýrnastarfsemi hefur orðið við meðferð með carvediloli hjá sjúklingum með hjartabilun með lágan blóðþrýsting (slagbilsþrýstingur <100 mmHg), blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta og útbreidda æðakölkun og/eða undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi.

Starfstruflun í vinstri slegli eftir bráðan stíflufleyg í hjartavöðva

Áður en meðferð með carvediloli er hafin verður sjúklingurinn að vera klínískt stöðugur og skal áður hafa fengið meðferð með ACE-hemlum í minnst 48 klst. og skammtur ACE-hemils á að hafa verið óbreyttur í a.m.k. 24 klst.

Óstöðugur eða afleiddur háþrýstingur

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu skal ekki nota carvedilol hjá sjúklingum með óstöðugan eða afleiddan háþrýsting.

Fyrsta stigs gáttasleglarof

Vegna neikvæðra áhrifa carvedilol á leiðsluhraða (dromotropic action) skal gæta varúðar við gjöf þess hjá sjúklingum með gáttasleglarof á fyrsta stigi.

Langvinn lungnateppa

Nota skal carvedilol með varúð hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með einkennum

berkjukrampa, sem ekki nota nein lyf til inntöku eða innöndunar og aðeins ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta við notkun.

Mæði getur komið fram hjá sjúklingum sem hættil til að fá berkjukrampa vegna hugsanlegrar viðnámsaukningar í öndunarvegi. Fylgjast skal náið með sjúklingum við upphaf meðferðar og meðan á skammtaaðlögun stendur og minnka verður skammt carvedilols ef einkenni berkjuteppu koma fram meðan á meðferð stendur.

Sykursýki

Gæta skal varúðar við notkun carvedilols hjá sjúklingum með sykursýki, vegna þess að það getur dulið eða dregið úr fyrstu einkennum bráðrar blóðsykurslækkunar. Hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun og sykursýki hefur notkun carvedilols verið tengd verri stjórnun á blóðsykri.

Sjúkdómur í útæðum

Nota skal carvedilol með varúð hjá sjúklingum með sjúkdóm í útæðum, vegna þess að beta-blokkar geta hrint af stað eða valdið versnun á einkennum slagæðavanvirkni.

Raynauds heilkenni

Nota skal carvedilol með varúð hjá sjúklingum með sjúkdóm í útæðakerfi (t.d. Raynauds heilkenni), vegna þess að einkenni geta versnað.

Skjaldvakæitrun

Carvedilol getur dulið einkenni skjaldvakæitrunar.

Svæfing og stór skurðaðgerð

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru að fara í almenna skurðaðgerð, vegna neikvæðra samlegðaráhrifa svæfingarlyfja og carvedilols á samdráttarkraft hjartans.

Hægtaktur

Carvedilol getur valdið hægtakti. Ef púls sjúklings fellur niður fyrir 55 slög/mín. skal minnka skammt carvedilols.

Ofnæmi

Gæta skal varúðar við gjöf carvedilols hjá sjúklingum með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð og hjá þeim sem fara í ónæmingarmeðferð, vegna þess að beta-blokkar geta aukið bæði næmi fyrir ofnæmisvökum og alvarleika bráðaofnæmisviðbragða.

Psoriasis

Sjúklingar með sögu um psoriasis í tengslum við meðferð með beta-blokkum eiga aðeins að nota carvedilol eftir mat á ávinningi og áhættu.

Notkun samhliða kalsíumgangalokum

Hafa þarf náið eftirlit með hjartalínuriti (ECG) og blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með kalsíumgangalokum eins og verapamili og diltiazemi eða önnur lyf við hjartsláttartruflunum (einkum amiodaron).

Krómfíklaæxli

Hjá sjúklingum með krómfíklaæxli (phaeochromocytoma) skal hefja meðferð með alfa-viðtakablokka áður en nokkur beta-viðtakablokki er notaður. Þó carvedilol hafi bæði alfa- og beta-viðtakablokkandi áhrif er engin reynsla af notkun þess við þessu ástandi. Því skal gæta varúðar við notkun carvedilols hjá sjúklingum ef grunur er um krómfíklaæxli.

Hjartaöng vegna kransæðaherpings (Prinzmetal hjartaöng)

Efni með ósérhæfð beta-blokkandi áhrif geta valdið verk fyrir brjósti hjá sjúklingum með Prinzmetal hjartaöng. Engin klínísk reynsla er af notkun carvedilols hjá þessum sjúklingum þó alfa-viðtakablokkandi eiginleikar carvedilols geti komið í veg fyrir slík einkenni. Þó skal gæta varúðar við notkun carvedilols hjá sjúklingum ef grunur er um að þeir hafi Prinzmetal hjartaöng.

Augnlinsur

Þá sem nota augnlinsur skal vara við hugsanlegri minnkun á táraframleiðslu.

Umbrot debrisoquins

Hafa þarf nákvæmt eftirlit í upphafi meðferðar hjá sjúklingum sem vitað er að hafa skert umbrot debrisoquins (sjá kafla 5.2).

Fráhvarfseinkenni

Ekki má hætta carvedilolmeðferð snögglega, sérstaklega hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta. Hætta skal carvedilolmeðferð smám saman (yfir tveggja vikna tímabil).

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Carvedilol er hvarfefni og hemill P-glykópróteins. Aðgengi lyfja sem flutt eru af P-glykópróteinum getur því aukist við samhliðagjöf carvedilols. Auk þess getur aðgengi carvedilols breyst af völdum vaka eða hemla P-glykópróteins.

Hemlar og vakar CYP2D6 og CYP2C9 geta breytt altækum umbrotum og/eða forumbrotum carvedilols með handhverfusértækum (stereoselective) hætti, sem eykur eða minnkar þéttni R- og S-carvedilols. Nákvæmt eftirlit þarf fyrir sjúklinga sem nota lyf sem eru vakar (t.d. rifampicin, carbamazepin og barbitúröt) eða hemlar (t.d. paroxetin, fluoxetin, quinidin, cinacalcet, bupropion, amiodaron og fluconazol) á þessi CYP ensím meðan á samhliðameðferð með carvediloli stendur, vegna þess að ensímvakar geta minnkað þéttni carvedilols í sermi og ensímhemlar aukið hana. Nokkur dæmi sem komið hafa fram hjá sjúklingum eða heilbrigðum einstaklingum eru talin upp hér á eftir, en listinn er ekki tæmandi.

Hjartaglykósíðar: Þéttni digoxins eykst um u.þ.b. 15% og digitoxinþéttni um u.þ.b. 13% þegar digoxin eða digitoxin og carvedilol eru gefin samhliða. Bæði digoxin og carvedilol hægja á gáttasleglaleiðni. Mælt er með auknu eftirliti með digoxinþéttni þegar meðferð með carvediloli er hafin, aðlöguð eða henni hætt (sjá kafla 4.4).

Rifampicin: Í rannsókn hjá 12 heilbrigðum einstaklingum minnkaði gjöf rifampicins þéttni carvedilols í plasma um u.þ.b. 70%, líklega með virkjun P-glykópróteins, sem skerðir frásog carvedilols í þörmum

Ciclosporin: Í tveimur rannsóknum hjá nýrna- og hjartaþegum sem fengu ciclosporin til inntöku kom fram aukning á þéttni ciclosporins í plasma eftir að meðferð með carvediloli var hafin. Hjá u.þ.b. 30% sjúklinga þurfti að minnka skammtinn af ciclosporini til að halda þéttni ciclosporins innan meðferðarmarka, en ekki var þörf á neinni aðlögun hjá hinum. Skammturinn af ciclosporini var minnkaður um að meðaltali 20% hjá þessum sjúklingum. Vegna þess að þörfin á skammtaaðlögun er mjög einstaklingsbundin er mælt með nánu eftirliti með þéttni ciclosporins eftir að meðferð með carvediloli er hafin og að skammtur ciclosporins sé aðlagður eftir þörfum.

Amiodaron: Amiodaron skerti úthreinsun S-carvedilols hjá sjúklingum með hjartabilun, líklega með hindrun á CYP2C9. Meðalþéttni R-carvedilols í plasma var óbreytt. Því er hugsanlega hætta á aukinni beta-blokkun vegna aukningar á plasmáþéttni S-carvedilols.

Fluoxetin: Í slembiraðaðri víxlrannsókn hjá 10 sjúklingum með hjartabilun olli samtímisgjöf fluoxetins, öflugs CYP2D6 hemils, handhverfusértækri hindrun á umbrotum carvedilols og 77% aukningu á meðaltali AUC fyrir R(+) handhverfuna. Enginn munur á aukaverkunum, blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni kom hins vegar fram á milli meðferðarhópanna.

Lyfhrifamilliverkanir

Insúlín eða sykursýkislyf til inntöku: Lyf með beta-blokkandi áhrif geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif insúlíns og sykursýkislyfja til inntöku. Vísbending um blóðsykurslækkun getur verið dulin eða

skert (einkum hraðtaktur). Hjá sjúklingum sem nota insúlín eða sykursýkislyf til inntöku er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með blóðsykri.

Catecholamineyðandi efni: Fylgjast skal náið með vísbendingum um lágþrýsting og/eða alvarlegan hægslátt hjá sjúklingum sem nota bæði beta-blokka og lyf sem getur eytt catecholaminum (t.d. reserpin, guanethidin, methyldopa, guanfacin og mónóamínóoxídasahemlar).

Digoxin: Við notkun beta-blokka ásamt digoxini geta komið fram samlegðaráhrif til lengingar á gáttasleglaleiðnitíma.

Verapamil, diltiazem, amiodaron eða önnur lyf við hjartsláttartruflunum: Notkun ásamt carvediloli getur aukið hættu á truflunum á gáttasleglaleiðni (sjá kafla 4.4). Nákvæmt eftirlit skal haft þegar carvedilol er gefið samhliða annað hvort lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki I eða amiodaroni (til inntöku). Tilkynnt hefur verið um hægslátt, hjartastopp og sleglatif stuttu eftir að meðferð með beta-blokkum er hafin hjá sjúklingum sem fá amiodaron. Hætta er á hjartabilun við samhliðameðferð með lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki Ia eða Ic í æð.

Clonidin: Samhliðagjöf clonidins og efna með beta-blokkandi eiginleika getur aukið blóðþrýstings- og hjartsláttartíðni-lækkandi áhrif. Þegar samhliðameðferð með efnum með beta-blokkandi eiginleika og clonidini er hætt, skal hætta notkun efnisins með beta-blokkandi eiginleika fyrst. Clonidinmeðferðina má svo stöðva nokkrum dögum síðar, með því að minnka skammtinn smám saman.

Kalsíumgangalokar (sjá kafla 4.4): Í einstaka tilviki hafa leiðnitruflanir (mjög sjaldan ásamt blóðaflfræðilegri röskun) orðið þegar carvedilol er gefið samtímis diltiazemi. Eins og við á um önnur efni með beta-blokkandi eiginleika, þarf að hafa nákvæmt eftirlit með hjartlínuriti og blóðþrýstingi við samhliðagjöf kalsíumgangaloka af verapamil og diltiazem gerð. Gjóf díhýdrópýridína og carvedilols skal vera undir nánu eftirliti vegna þess að tilkynnt hefur verið um hjartabilun og alvarlegan lágþrýsting.

Nítröt: Aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Blóðþrýstingslækkandi lyf: Eins og við á um önnur efni með beta-blokkandi eiginleika, getur carvedilol aukið áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. α 1-viðtakahemla) sem gefin eru samhliða og lyfja með blóðþrýstingslækkun sem aukaverkun, svo sem barbitúröt, fenótíazín lyf, þríhringlaga þunglyndislyf, æðavíkkandi lyf og áfengi.

Svæfingalyf: Nákvæmt eftirlit með lífsmörkum meðan á svæfingu stendur er ráðlagt vegna samverkandi neikvæðra áhrifa á samdráttarkraft hjarta og blóðþrýstingslækkandi áhrifum vegna milliverkana carvedilols og svæfingarlyfja (sjá kafla 4.4).

Bólguøyðandi gígtarlyf (NSAID): Samhliðanotkun bólguøyðandi gígtarlyfja og beta-adrenvirkra blokka getur hækkað blóðþrýsting og minnkað blóðþrýstingsstjórn.

Bólguøyðandi gígtarlyf (NSAID), estrógen og barksterar: Blóðþrýstingslækkandi áhrif carvedilols minnka vegna uppsöfnunar vatns og natríums.

Adrenvirk lyf (sympathomimetics) með alfa- og beta-virkni: Hætta er á háþrýstingi og verulegum hægslætti.

Beta-örvandi berkjuvíkkandi lyf: Beta-blokkar sem ekki hafa sértæk áhrif á hjarta vinna gegn berkjuvíkkandi áhrifum beta-örvandi berkjuvíkkandi lyfja. Nákvæmt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt.

Ergotamín: Aukin æðþrenging.

Vöðvaslakandi lyf: Aukin vöðvaslakandi áhrif.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Klínísk reynsla með carvediloli hjá þunguðum konum er ekki fullnægjandi.

Rannsóknir á dýrum hafa ekki veitt fullnægjandi klínískar upplýsingar um áhrif á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu og þroskun eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Carvedilol skal aðeins nota á meðgöngu ef líklegur ávinningur vegur meira en hugsanleg áhætta.

Beta-blokkar minnka flæði um fylgju sem getur valdið dauða fósturs í legi og ótímabærum fæðingum. Auk þess geta aukaverkanir (einkum lágur blóðsykur og hægsláttur) komið fram hjá fósturi og nýbura. Aukin hætta getur verið á hjarta- og lungnavandamálum hjá nýbura fyrst eftir fæðingu. Rannsóknir á dýrum gefa ekki til kynna að carvedilol geti haft fósturskemmandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Rannsóknir á tilraunadýrum sýna að carvedilol og umbrotsefni þess skiljast út í spenamjólk. Ekki er vitað hvort carvedilol skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Því er ekki mælt með brjóstgjöf á meðan carvedilol er notað.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum carvedilols á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vegna þess að áhrifin eru mismunandi milli einstaklinga (t.d. svimi, þreyta), getur hæfni til aksturs, notkunar véla eða vinnu án stuðnings, verið skert. Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar, eftir skammtaaukningu, þegar skipt er um lyf eða í tengslum við áfengisneyslu.

4.8 Aukaverkanir

a) Samantekt öryggislýsingar

Að frátöldum svima, sjóntruflunum, versnun á hjartabilun og hægtakti er tíðni aukaverkana ekki skammtaháð. b)

b) Tafla yfir aukaverkanir

Líkur á flestum aukaverkunum í tengslum við notkun carvedilols er svipuð fyrir allar ábendingar. Undantekningum er lýst í undirkafla (c).

Tíðni aukaverkana er sýnd í töflunni hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1000)	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Berkjubólga, lungnabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegar, þvagfærasýkingar			
Blóð og eitlar		Blóðleysi		Blóðflagnafæð	Hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi					Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning, blóðkólesterólhækkun, skert blóðsykurstjórnun (blóðsykurhækkun, blóðsykurlækkun) hjá sjúklingum með sykursýki			
Geðræn vandamál		Þunglyndi, depurð		Svefntruflanir	
Taugakerfi	Sundl, höfuðverkur			Yfirliðstilfinning, yfirlið, náladofi (paresthesia)	
Augu		Sjóntruflanir, minnkuð táraframleiðsla (þurr augu), erting í augum			
Hjarta	Hjartabilun	Hægtaktur, þjúgur, ofdreyri, vökvæðun	Gáttasleglarof, hjartaöng		
Æðar	Lágþrýstingur	Réttstöðubrýstingsfall, blóðrásartruflanir í útlimum (kaldir útlimir, teppusjúkdómur í útlægum slagæðum, versnun á heltigöngu (intermittent claudication) sem er til staðar fyrir og Raynauds heilkenni)			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði, lungnabjúgur, astmi hjá áður útsettum sjúklingum		Nefstífla	
Meltingarfæri		Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, kviðverkur		Munnþurrkur	
Lifur og gall					Aukning á alanín-amínó-transferasa (ALAT), aspartat-amínó-transferasa (ASAT) og gammaglútamýl transferasa (Gamma-GT)

Húð og undirhúð			Húðviðbrögð (t.d. ofnæmisútbrot, húðbólga, ofsakláði, kláði, psoriasis- og flatskænings-líkar húð-skemmdir og aukin svitamyndun), hármisur		Alvarlegar aukaverkanir á húð (t.d. regnbogaróði, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju)
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkir í útlimum			
Nýru og þvaghæri		Nýrnabilun og óeðlileg nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með almennan æðakvilla og/eða undirliggjandi vanvirk nýru, þvagliátskvillar			Þvagleki hjá konum
Æxlunarfæri og brjóst			Ristruflanir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Verkur			

c) Lýsing á völdum aukaverkunum

Svimi, yfirlið, höfuðverkur og þróttleysi eru yfirleitt vægar aukaverkanir og eru líklegri til að koma fram í upphafi meðferðar.

Einkenni geta versnað og vökvaupsöfnun aukist meðan á skammtaaðlögun stendur hjá sjúklingum sem sýna merki um hjartabilun (sjá kafla 4.4).

Hjartabilun er bæði algeng aukaverkun hjá sjúklingum sem fá lyfleysu og hjá sjúklingum sem fá carvedilol (14,5% og 15,4% fyrir hvorn hóp um sig, með starfstruflun í vinstri slegli eftir bráðan stíflufleyg í hjartavöðva).

Afturkræf skerðing á nýrnastarfsemi hefur komið fram við carvedilolmeðferð hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun og lágan blóðþrýsting, blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta og æðakvilla og/eða undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sem flokkur, geta beta-adrenvirkir viðtakablokkar leitt til þess að dulín sykursýki komi fram, að sykursýki sem er til staðar versni og truflun á stjórnun glúkósamagns í blóði. Carvedilol getur valdið þvagleka hjá konum sem kemur fram þegar hætt er að nota lyfið.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar

Við ofskömmun getur komið fram alvarlegur lágþrýstingur, hægsláttur, hjartabilun, hjartalost og hjartastopp. Einnig geta komið fram öndunarvandamál, berkjukrampar, uppköst, skert meðvitund og krampar.

Meðferð

Auk hefðbundinnar stuðningsmeðferðar verður að fylgjast með lífsmörkum og leiðréttu þau, ef nauðsyn krefur, á gjörgæsludeild.

Hægt er að nota atropin til meðferðar á alvarlegum hægslætti, á meðan glucagon í æð er gefið til að viðhalda virkni hjarta og æða, eða adrenvirk lyf (dobutamin, isoprenalin) eru ráðlögð. Ef þörf er á jákvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans, skal íhuga notkun phosphodiesterasahemils. Ef víkkun útæða er aðaleinkenni ofskömmtnar skal gefa sjúklingnum norfenefhrin eða noradrenalin með stöðugu eftirliti með blóðrás. Ef um er að ræða hægslátt sem svarar ekki lyfjameðferð, þarf að hefja meðferð með gangráði.

Við berkjukrampa skal gefa beta-adrenvirk lyf (sem úðalyf eða í æð) eða aminophyllin hægt í æð, sem stungulyf eða innrennsilyf. Ef krampar koma fram má gefa diazepam eða clonazepam með hægri inndælingu í æð.

Carvedilol er að verulegu leyti próteinbundið. Því er ekki hægt að fjarlægja það með skilun.

Við alvarlega ofskömmtnun með losteinkennum, skal halda stuðningsmeðferð áfram í nægilega langan tíma, þ.e. þar til ástand sjúklingsins er orðið stöðugt, vegna þess að gera þarf ráð fyrir hægara brothvarfi og endurdreifingu carvedilols úr dýpri hölfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Alfa-og beta-blokkar. ATC flokkur: C07A G02

Carvedilol er æðavíkkandi, ósértækur beta-blokki, sem dregur úr viðnámi í útlægum æðum með sértækri alfa-1-viðtakablokkun og bælir renín-angiótensínkerfið með ósértækri beta-blokkun. Renínvirkni í plasma minnkar og vökvauppsöfnun er mjög sjaldgæf.

Carvedilol er án eigin adrenvirkra áhrifa (ISA). Eins og propranolol hefur það eiginleika sem auka stöðugleika himna.

Carvedilol er blanda tveggja handhverfa. Báðar handhverfurnar reyndust hafa alfa-blokkandi virkni í dýralíkönum. Ósértæk beta1- og beta2- adrenviðtakablokkun er aðallega rakin til S(-) handhverfunnar.

Sýnt hefur verið fram á andoxunareiginleika carvedilols og umbrotsefna þess í dýrarannsóknunum *in vitro* og *in vivo* og í mörgum tegundum frumna úr mönnum *in vitro*.

Hjá sjúklingum með háþrýsting er lækun blóðþrýstings ekki tengd samhliðaaukningu í mótstöðu í útlægum æðum, eins og kemur fram með lyfjum sem eru eingöngu beta-blokkar. Hjartsláttartíðni lækkar lítillega. Útfallsrúmmál helst óbreytt. Blóðflæði um nýru og nýrnastarfsemi haldast eðlileg, svo og blóðflæði í útlægum æðum, því koma kaldir útlimir, sem oft koma fyrir með beta-blokkum, mjög sjaldan fyrir. Carvedilol eykur þéttni noradrenalíns í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting.

Við langtímameðferð hjá sjúklingum með hjartaöng hefur carvedilol reynst hafa áhrif gegn blóðþurrð og lina verki. Blóðaflfræðilegar rannsóknir sýndu fram á að carvedilol minnkar fylliþrýsting (pre-load) og mótstöðu (after-load) frá sleglum. Hjá sjúklingum með starfstruflun í vinstri slegli eða hjartabilun hefur carvedilol æskileg blóðaflfræðileg áhrif og bætir útfallshlutfall frá vinstri slegli og umfang þess.

Carvedilol hefur hvorki neikvæð áhrif á magn lípíða eða blóðsalta í sermi. Hlutfall HDL (háþéttnilípópróteina) og LDL (lágþéttnilípópróteina) helst eðlilegt.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing: Heildaraðgengi carvedilols við inntöku er um 25%. Þéttni í plasma nær hámarki um

1 klst. eftir inntöku. Línulegt samband er á milli skammtsins og þéttni í plasma. Hjá sjúklingum með hæga hýdroxýleringu debrisoquins verður þéttni carvedilols 2-3-föld samanborið við þá sem hafa hröð umbrot debrisoquins. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi, þó tími að hámarksþéttni í plasma lengist. Carvedilol er mjög fitusækið efnasamband. Um 98% til 99% af carvediloli er bundið próteinum í plasma. Dreifirúmmál þess er um 2 l/kg. Áhrif fyrstu umferðar um lifur við inntöku eru um 60-75%.

Meðalhelmingunartími brotthvarfs fyrir carvedilol er á bilinu 6 til 10 klst. Úthreinsun úr plasma er um 590 ml/mín. Brotthvarf er aðallega með galli. Útskilnaður carvedilols er aðallega í hægðum. Lítil hluti er skilinn út um nýru sem umbrotsefni.

Carvedilol er umbrotið að verulegu leyti í ýmis umbrotsefni, sem aðallega hverfa brott með galli. Carvedilol er umbrotið í lifur, aðallega með oxun arómatísks hring og samtengingu við glúkúróníð. Þrjú virk umbrotsefni með beta-blokkandi virkni myndast við afmetýleringu og hýdroxýleringu fenólhringsins. Þessi þrjú virku umbrotsefni hafa væg æðavíkkandi áhrif samanborið við carvedilol. Samkvæmt forklínískum rannsóknum hefur 4'-hýdroxýfenól-umbrotsefnið beta-blokkandi virkni sem er 13 sinnum meiri en carvedilols. Þéttni umbrotsefnanna hjá mönnum er hins vegar um 10 sinnum minni en þéttni carvedilols. Tvö hýdroxýkarbazól-umbrotsefna carvedilols eru mjög öflug andoxunarefni, 30-80 sinnum öflugri en carvedilol.

Sjúklingahópar: Lyfjahvörf carvedilols verða fyrir áhrifum af aldri; þéttni carvedilols í plasma er um 50% meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga. Í rannsókn hjá sjúklingum með skorpulifur, var aðgengi carvedilols fjórum sinnum meira og hámarksþéttni í plasma fimm sinnum meiri og dreifirúmmál þrisvar sinnum meira en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sumum sjúklingum með háþrýsting með miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 20-30 ml/mín.) eða alvarlega (kreatínínúthreinsun <20 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi, kom fram 40-55% aukning á þéttni carvedilols í plasma samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfssemi. Breytileiki í niðurstöðum var hins vegar mikill.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Carvedilol olli ekki vansköpun hjá rottum og kanínum. Eiturverkun á fósturvísi/fóstur kom fram hjá kanínum við skammt sem almennt olli ekki eiturverkun. Hefðbundnar *in vitro* og *in vivo* rannsóknir á carvediloli sýndu engin möguleg stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi Laktósaeinhýdrat Krosópóvídon
Póvídon
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynna (PVC/PVdC-Ál):
6,25 mg: 18 mánuðir.
12,5 mg og 25 mg: 2 ár.

Þynna (OPA/Ál/PVC-Ál):
2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynna (PVC/PVdC-Ál)

6,25 mg:

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

12,5 mg og 25 mg:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Þynna (OPA/Ál/PVC-Ál)

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (PVC/PVdC-Ál) eða þynna (OPA/Ál/PVC-Ál) Pakkningastærðir: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 og 105 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/15/030/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. apríl 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. mars 2022.