

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Carvedilol Actavis 6,25 mg filmuhúðaðar töflur
Carvedilol Actavis 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Carvedilol Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Carvedilol Actavis 6,25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver tafla inniheldur 6,25 mg af carvedilóli.
Hjálparefni: 25 mg af laktósaeinhýdrati.

Carvedilol Actavis 12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver tafla inniheldur 12,5 mg af carvedilóli.
Hjálparefni: 50 mg af laktósaeinhýdrati.

Carvedilol Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver tafla inniheldur 25 mg af carvedilóli.
Hjálparefni: 100 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Útlit:

Carvedilol Actavis 6,25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hvítar, sporöskjulaga, með deiliskoru á báðum hliðum og merktar „6,25“ á annarri hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna helminga.

Carvedilol Actavis 12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Hvítar, sporöskjulaga, með deiliskoru á báðum hliðum og merktar „12,5“ á annarri hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna helminga.

Carvedilol Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur:
Hvítar, sporöskjulaga, með deiliskoru á báðum hliðum og merktar „25“ á annarri hliðinni.
Töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur

Langvinn, stöðug hjartaöng.

Viðbótarmeðferð við miðlungi alvarlegri til alvarlegri, stöðugri hjartabilun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Háþrýstingur

Carvedílóll má nota við meðferð háþrýstings eitt sér eða ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, einkum tíazíð þvagræsilyfjum.

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.

Skammtinn má auka meira smám saman, ef þörf krefur, 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 meira, 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. Skammtinn má auka meira smám saman, ef þörf krefur, með tveggja vikna eða lengra millibili.

Hæsti ráðlagði dagsskammtur er 100 mg, skipt í tvo skammta (gefið 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 hæsti ráðlagði dagsskammtur.

Hjartabilun

Meðferð við 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 ætti sjúklingurinn að hafa skerðingu á útfallshlutfalli vinstri slegils og hjartsláttartíðni ætti 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 carvedílóli 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 hækka skammtinn eins mikið og sjúklingurinn þolir.

Hæsti 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 hækkingu skammta í 50 mg tvisvar á dag og sjúklingurinn skal vera undir nákvæmu eftirliti læknis.

Skammvinn versnun einkenna hjartabilunar getur komið fram í upphafi meðferðar, eða vegna skammtahækkunar, einkum hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun og/eða í meðferð með háum skömmtum af þvagræsilyfjum. Þetta krefst þess yfirleitt ekki að meðferð sé hætt, en ekki ætti að auka skammtinn. Læknir/hjartasérfræðingur skal að hafa eftirlit með sjúklinginum eftir að carvedíól meðferð er hafin eða skammtur aukinn.

Fyrir hverja skammtahækkun skal framkvæma skoðun 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 ætti að auka skammtinn af carvedíóli fyrir en ástand sjúklingsins hefur náð jafnvægi. Ef hægláttur kemur fram eða ef AV leiðnitími lengist ætti fyrst að hafa eftirlit með þétni dígoxíns. Stöku sinnum getur verið nauðsynlegt að minnka carvedíól skammtinn eða hætta meðferð alveg tímabundið. Jafnvel í þessum tilvikum getur verið hægt að halda áfram skammtahækkunum með carvedíóli með góðum árangri.

Ef carvedíól meðferð er hætt í meira en tvær vikur ætti 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

Skammta þarf að ákveða fyrir hvern sjúkling sérstaklega, en samkvæmt lyfjahvarfabreytum eru engar vísbendingar um að skammtaaðlögun carvedíóls sé nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Miðlungi alvarleg skerðing á lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg.

Börn og unglingar (< 18 ára)

Upplýsingar um öryggi og verkun carvedíóls fyrir börn og unglinga eru ekki fullnægjandi.

Aldraðir

Aldraðir sjúklingar geta verið næmari fyrir áhrifum carvedíóls og ættu að vera undir nánara eftirliti.

Eins og á við um aðra beta-blokka og sérstaklega hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma skal hætta notkun carvedíóls 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 carvedíól með máltíð til að hægja á frásoginu og minnka hættu á réttstöðulágþrýstingi.

4.3 Frábendingar

- Hjartabilun samkvæmt NYHA flokki IV sem krefst meðferðar í bláæð með lyfjum sem hafa áhrif á samdráttarhæfni.
- Langvinn lungnateppa með berkjuteppu (sjá kafla 4.4).
- Skerðing á lifrastarfsemi með klínískri þýðingu.
- Tilhneiging til berkjukrampa eða astmi.
- AV leiðslurof af öðru eða þriðja stigi (undantekning: hjartagangráður).
- Alvarlegur hægláttur (<50 slög/mín.).
- Hjartalost.
- Starfstruflun í sínushnútt (þ.m.t. gúls- og gáttarof).
- Alvarlegur lágþrýstingur (slagbilsþrýstingur lægri en 85 mmHg).
- Ofnæmi fyrir carvedíóli eða einhverju hjálparefnanna.
- Efnaskiptablóðsýring.
- Ómeðhöndlað krómfíklaæxli.
- Alvarlegar blóðrásartruflanir í útæðum.
- Samhliða meðferð með verapamíli eða diltíazemi í bláæð (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Langvarandi hjartabilun

Carvedílóll skal fyrst og fremst nota sem viðbót við þvagræsilyf, ACE hemla, digitalis og/eða æðavíkkandi lyf. Meðferð skal aðeins hefja ef ástand sjúklings hefur verið í jafnvægi með hefðbundinni grunnmeðferð í a.m.k. 4 vikur. Vantempraðir sjúklingar þurfa að ná jafnvægi að nýju. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með alvarlega hjartabilun, salta- og vökvaskort, öldruðum eða sjúklingum með lágan grunnblóðþrýsting í u.þ.b. 2 klst. eftir fyrsta skammtinn og eftir skammtahækkun þar sem lágur blóðþrýstingur getur komið fram.

Lágþrýstingur vegna verulegrar æðavíkkunar er fyrst meðhöndlaður með því að minnka skammtinn af þvagræsilyfinu.

Ef einkenni eru enn viðvarandi má minnka skammt ACE hemils. Carvedílóll skammtinn má minnka frekar eða hætta meðferð tímabundið ef nauðsyn krefur. Ekki skal auka carvedílóll skammtinn aftur fyrir en náðst hefur stjórn á einkennum vegna versunar hjartabilunar eða æðavíkkunar.

Einkenni geta versnað hjá sjúklingum sem sýna merki um hjartabilun, sem leiðir aðallega til aukinnar vökvæsöfnunar. Ef slík einkenni koma fram skal auka skammt þvagræsilyfsins og halda carvedílóll skammtinum óbreyttum þar til sjúklingurinn er aftur orðinn stöðugur. Í sumum tilfellum getur verið nauðsynlegt að draga úr carvedílóll skammtinum eða, í einstöku tilfellum, að hætta carvedílóll meðferð tímabundið. Þetta kemur þó almennt ekki í veg fyrir árangursríka gjöf carvedílólls seinna meir.

Sýna þarf aðgát þegar carvedílóll er gefið ásamt hjartaglykósíðum þar sem bæði efnin seinka gáttasleglaleiðni (sjá kafla 4.5).

Nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með hjartabilun

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

Hjá sjúklingum með hjartabilun og þessa áhættuþætti skal hafa eftirlit með nýrnastarfsemi meðan á skammtaaðlögun með carvedílólli stendur. Ef nýrnastarfsemi versnar verulega, skal minnka skammtinn af carvedílólli eða hætta meðferð.

Starfstruflun í vinstri slegli eftir bráðan stíflufleyg í hjartavöðva

Áður en meðferð með carvedílólli er hafin verður sjúklingurinn að vera klínískt stöðugur og ætti áður að hafa fengið meðferð með ACE hemlum í minnst 48 klst.

Skammtur ACE hemils ætti því að hafa verið óbreyttur í 24 klst. áður en meðferð er hafin.

Langvinn lungnateppa

Sjúklingar með langvinna lungnateppu með einkennum berkjukrampa, sem ekki nota nein lyf til inntöku eða innöndunar, ættu ekki að nota carvedílóll nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta við notkun. Mæði getur komið fram hjá sjúklingum sem hætta til að fá berkjukrampa vegna hugsanlegrar viðnámsaukningar í öndunarvegi.

Ef þessum sjúklingum er gefið carvedílóll þarf að hafa nákvæmt eftirlit með þeim við upphaf meðferðar og meðan á skammtaaðlögun stendur.

Minnka verður skammtinn af carvedílólli ef einkenni berkjuteppu koma fram meðan á meðferð stendur.

Sykursýki

Carvedílóll getur dulið einkenni bráðrar blóðsykurslækkunar. Skert stjórn á blóðsykri getur stöku sinnum komið fram hjá sjúklingum með sykursýki og hjartabilun í tengslum við notkun carvedílólls. Því er þörf á nákvæmu eftirliti með sykursýkissjúklingum sem fá carvedílóll, með reglulegum blóðsykursmælingum og aðlögun sykursýkislyfja eftir þörfum (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakaeytrun

Carvedílóll getur dulið einkenni ofvirks skjaldkirtils.

Notkun samhliða kalsíumgangalokum

Þegar carvedílóll er notað samhliða kalsíumgangalokum svo sem verapamíli og diltíazemi eða með öðrum lyfjum gegn hjartsláttartruflunum, einkum amíódaróni, þarf að hafa eftirlit með blóðþrýstingi og hjartalínuriti hjá sjúklingnum. Forðast skal samhliða gjöf í bláæð (sjá kafla 4.5).

Augnlinsur

Þá sem nota augnlinsur skal vara við hugsanlegri minnkun táraframleiðslu.

Ofnæmisviðbrögð

Gæta skal varúðar við gjöf carvedílóls hjá sjúklingum með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð og hjá þeim sem gangast undir ónæmingarmeðferð þar sem beta-blokkar geta aukið bæði næmi fyrir ofnæmisvökum og alvarleika bráðaofnæmisviðbragða.

Psóríasis

Sjúklingar sem hættir til psóríasis í tengslum við meðferð með beta-viðtakablokkum ættu aðeins að taka carvedílóll eftir vandað mat á ávinningi og áhættu.

Sjúkdómar í útæðum og Raynauds heilkenni

Þar sem carvedílóll er æðavíkkandi beta-blokki, er ólíklegra að sjúkdómar í útæðum versni en þegar um venjulega beta-blokka er að ræða. Hins vegar er lítil klínísk reynsla hjá þessum hópi sjúklinga enn sem komið er. Sama á einnig við um þá sem hafa Raynauds heilkenni.

Þar sem beta-viðtakablokkar geta hrint af stað eða valdið versnun á einkennum slagæðavanvirkni þarf að nota carvedílóll með gætni hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma.

Debrisókín

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

Hægtaktur

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

Ef púls sjúklings fellur niður fyrir 55 slög á mínútu skal minnka skammt carvedílóls.

Deyfing/svæfing og meiriháttar skurðaðgerðir

Beta-viðtakablokkar minnka hættuna á taktruflunum við svæfingu en geta aukið hættu á lágþrýstingi. Carvedílóll og deyfingar/svæfingarlyf hafa neikvæð samlegðaráhrif á samdráttarkraft hjartans.

Því skal gæta varúðar við notkun ákveðinna svæfingarlyfja. Nýrri rannsóknir benda hins vegar til ávinnings af áhrifum beta-viðtakablokka við að hindra sjúkdómsástand í hjarta í eða kringum aðgerð (perioperative) og að þeir lækki tíðni fylgikvilla í hjarta og æðakerfi.

Krómfíklaæxli

Sjúklinga með krómfíklaæxli (phaeochromocytoma) skal aðeins meðhöndla með beta-viðtakablokkum eftir fullnægjandi alfa-viðtakablokkun. Þó carvedílóll hafi bæði alfa- og beta-viðtakablokkandi áhrif er engin samsvarandi reynsla af meðferð við krómfíklaæxli.

Carvedílóll skal því nota með aðgát 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. Þó alfa-viðtakablokkandi eiginleikar geti komið í veg fyrir einkennin er engin markverð reynsla af meðferð þessara sjúklinga enn sem komið er.

Carvedílóll skal því nota með aðgát ef grunur er um Prinzmetal hjartaöng.

Fráhvarfseinkenni

Eins og á við um aðra beta-blokka ætti ekki að hætta notkun carvedílóls skyndilega.

Þetta á einkum við hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta. Carvedílóll meðferð verður að hætta smám saman á tveimur vikum, t.d. með lækkun dagsskammtins um helming á þriggja daga fresti.

Ef þörf krefur skal hefja aðra meðferð á sama tíma til að koma í veg fyrir að hjartaöng versni.

Annað

Vegna skorts á fullnægjandi klínískum upplýsingum skal ekki gefa carvedílóll í eftirfarandi tilfellum: við óstöðugan eða afleiddan háþrýsting, réttstöðulágþrýsting, bráðan bólgusjúkdóm í hjarta, blóðaflfræðilega markverða teppu í hjartalokum eða útflæðisrás, sjúkdóm á lokastigi í útlægum slagæðum eða við samhliða gjöf alfa-1- eða alfa-2-viðtakahemla.

Þetta lyf inniheldur 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

Lyf gegn hjartsláttartruflunum

Í einstökum tilvikum hafa leiðnitruflanir, mjög sjaldan ásamt blóðaflfræðilegri röskun, komið fram hjá sjúklingum sem taka carvedílóll og diltíazem (til inntöku), verapamíll og/eða amíóðarón.

Eins og á við um aðra beta-blokka, þarf að hafa nákvæmt eftirlit með hjartlínuriti og blóðþrýstingi við samhliða gjöf kalsíumgangaloka af verapamíll og diltíazem gerð þar sem hættan á AV leiðnitruflunum eða hætta á hjartabilun eykst (samlegðaráhrif).

Nákvæmt eftirlit skal haft þegar carvedílóll er gefið samhliða annað hvort lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki I eða amíóðaróni (til inntöku). Greint hefur verið frá hægslætti, hjartastoppi og sleglatífi stuttu eftir að meðferð með beta blokkum er hafin hjá sjúklingum sem fá amíóðarón. Hætta er á hjartabilun við samhliða meðferð með lyfjum gegn hjartsláttartruflunum í flokki Ia eða Ic í bláæð.

Samhliða meðferð með reserpíni, gúanetidíni, metýldópa, gúanfacíni og mónóamínóoxidasahemlum getur valdið meiri lækkun á hjartsláttartíðni eða lágþrýstingi. Mælt er með eftirliti með lífsmörkum.

Díhýdrópýridín

Gjöf díhýdrópýridína og carvedílóls skal framkvæma undir nákvæmu eftirliti þar sem greint hefur verið frá hjartabilun og alvarlegum lágþrýstingi.

Nítröt

Aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Hjartaglúkósíðar (digoxín)

Um 15% hækkun á þéttni digoxíns og um 13% hækkun á þéttni digitoxíns við jafnvægi hefur komið fram hjá sjúklingum með háþrýsting í tengslum við samhliða notkun carvedílóls og digoxíns.

Eftirlit með þéttni digoxíns í plasma er ráðlagt þegar meðferð með carvedílóli er hafin, henni hætt eða breytingar gerðar á meðferð.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Carvedílóll getur aukið áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. α_1 -viðtakahemla) sem gefin eru samhliða og lyfja með aukaverkanir sem valda blóðþrýstingslækkun svo sem barbitúrata, fenótíazíns, þríhringlaga þunglyndislyfja, æðavíkkandi lyfja og áfengis.

Ciclósporín

Lítilsháttar hækkun á plasmagildum ciclósporíns sást við upphaf meðferðar hjá 21 sjúklingi sem fengið hafði nýrnaígræðslu og þjáðist af langvinnri æðahöfnun. Minnka þurfti ciclósporín skammtinn hjá u.þ.b. 30 % af þessum sjúklingum til að halda plasmagildum á lækningalegu bili.

Ekki var þörf á skammtaaðlögun fyrir aðra sjúklinga. Hjá sjúklingum sem þurftu skammtaaðlögun var skammturinn minnkaður um 20 % að meðaltali.

Þar sem nauðsynleg skammtaaðlögun er mjög mismunandi frá einum sjúklingi til annars, þarf að fylgjast vel með ciclósporínþéttni eftir að carvedílóll meðferð hefst og breyta skammti ciclósporíns eftir þörfum hvers einstaklings.

Sykursýkislyf þ.m.t. insúlín

Blóðsykurslækkandi áhrif insúlíns og sykursýkislyfja til inntöku geta aukist.

Einkenni of lágs blóðsykurs geta dulist. Reglulegt eftirlit með blóðsykri er nauðsynlegt hjá sykursýkissjúklingum.

Klónidín

Samhliða gjöf klónidíns og efna með beta-blokkandi eiginleika getur einnig lækkað blóðþrýsting og hjartsláttartíðni. Þegar samhliða meðferð með carvedílóli og klónidíni er hætt, skal hætta notkun carvedílóls nokkrum dögum áður en skammtar klónidíns eru minnkaðir smám saman.

Deyfingar/svæfingarlyf

Veita skal athygli hugsanlegum neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjarta og blóðþrýstingslækkandi áhrifum vegna milliverkana carvedílóls og deyfingar/svæfingarlyfja við deyfingu/svæfingu.

Bólguþandi gigtarlyf (NSAID), estrógen og barksterar

Blóðþrýstingslækkandi áhrif carvedílóls minnka vegna uppsöfnunar vatns og natríums.

Lyf sem örva eða hemla cýtókróm P450 ensím

Sjúklingar sem fá lyf sem örva (t.d. rifampicín og barbitúröt) eða hamla (t.d. címetidín, ketókónazól, flúoxetín, halóperidól, verapamíl, erytrómýcin) cýtókróm P450 ensími þurfa að vera undir nákvæmu eftirliti við samhliða meðferð með carvedílóli þar sem þéttni carvedílóls í sermi getur lækkað vegna ensímörva (t.d. lækkar rifampicín plasmáþéttni carvedílóls um u.þ.b. 70%) og eykst við ensímhemla (t.d. eykur címetidín flatarmál undir ferli (AUC) um kringum 30 % en veldur hinsvegar engum breytingum á C_{max} gildum).

Adrenvirk lyf (sympathomimetics) með alfa- og beta-virkni

Hætta er á háþrýstingi og verulegum hægs lætti.

Ergotamín

Aukin æðþrenging.

Vöðvaslakandi lyf

Aukin taugavöðvablokkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Rannsóknir á tilraunadýrum hafa ekki veitt fullnægjandi klínískar upplýsingar varðandi meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu og þroskun eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

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

Carvedílóll hafði engin vansköpunarvaldandi áhrif í æxlunarrannsóknum hjá dýrum, en klínískar upplýsingar um öryggi og notkun kvenna á meðgöngu eru ekki fullnægjandi (sjá kafla 5.3).

Beta-blokkar minnka flæði um fylgju sem getur valdið dauða fósturs í legi og ótímabærum fæðingum. Auk þess geta aukaverkanir (einkum lágur blóðsykur, hægsláttur, öndunarþæling og lágur líkamshiti) komið fram hjá fósturunni og nýburanum. Aukin hætta er á vandamálum í hjarta og lungum hjá nýburanum fyrst eftir fæðingu. Carvedílól skal aðeins notað á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið/nýburann. Meðferðina skal stöðva 2-3 dögum fyrir áætlaða fæðingu. Ef þetta er ekki hægt þarf að hafa eftirlit með nýburanum fyrstu 2-3 dagana eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Mæður sem fá carvedílól eiga ekki að gefa brjóst.

Rannsóknir á tilraunadýrum sýna að carvedílól og myndefni þess skiljast út í brjóstamjólkina. Ekki er vitað hvort carvedílól skilst út í brjóstamjólk.

Því er ekki mælt með brjóstgjöf meðan carvedílól er notað.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að skera úr um áhrif carvedílóls á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir minnkaðri árvekni, sundli eða þreytu, sérstaklega við upphaf meðferðar eða við skammtabreytingar, þegar skipt er um lyf eða í tengslum við áfengisneyslu.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir koma aðallega fram í upphafi meðferðar, sérstaklega sundl, yfirlið, höfuðverkur og þröttleysi (venjulega með mildum klínískum gangi).

a) Samantekt öryggislýsingar

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

b) Tafla yfir aukaverkanir

Mynd aukaverkana í tengslum við notkun carvedílóls er svipuð fyrir allar ábendingar.

Undantekningum er lýst undir c) lið, „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana er sýnd í töflunni hér að neðan:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Algengar:	Berkjubólga, lungnabólga, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir:	Blóðleysi Blóðflagnafæð Hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring Algengar:	Þyngdaraukning, kólesterólofgnótt, breytingar á blóðsykurgildum (blóðsykurhækkun, blóðsykurlækkun) hjá sjúklingum með sykursýki
Geðræn vandamál Algengar: Sjaldgæfar:	Þunglyndi, depurð Svefntruflanir

Taugakerfi Mjög algengar: Sjaldgæfar:	Sundl, höfuðverkur Yfirliðstilfinning, yfirlið, náladofi (paresthesia)
Augu Algengar:	Sjóntruflanir, minnkuð táraframleiðsla (þurr augu), erting í augum
Hjarta Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar:	Hjartabilun Hægtaktur, bjúgur, ofdreyri, vökvasöfnun Gáttasleglarof, hjartaöng
Æðar Mjög algengar: Algengar:	Lágþrýstingur Réttstöðuþrýstingsfall, blóðrásartruflanir í útlimum (kaldir útlimir, teppusjúkdómur í útlægum slagæðum, versnun á helligöngu (intermittent claudication) sem er til staðar fyrir og Raynauds heilkenni)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar: Mjög sjaldgæfar:	Mæði, lungnabjúgur, astmi hjá áður útsettum sjúklingum Nefstíflur
Meltingarfæri Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir:	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, kviðverkir Harðlífi Munnþurrkur
Lifur og gall Koma örsjaldan fyrir:	Aukning á alanín-amínó-transferasa (ALAT), aspartat-amínó-transferasa (ASAT) og gammaglútamíl transferasa (Gamma-GT)
Húð og undirhúð Sjaldgæfar:	Húðviðbrögð (t.d. ofnæmisútbrot, húðbólga, ofsakláði, kláði, psoriasis- og flatskæningislík viðbrögð), psoriasislíkar húðskemmdir eða versnun á skemmdum sem fyrir eru, hármisur
Stoðkerfi og stoðvefur Algengar:	Liðverkir
Nýru og þvaggfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Nýrnabilun og óeðlileg nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með almennan æðakvilla og/eða vanvirk nýru, þvaglátskvillar Þvagleki hjá konum sem hverfur þegar carvedílól meðferð hættir
Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar:	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar:	Mikil þreyta Verkur

c) Lýsing á völdum aukaverkunum

Samdráttarhæfni hjarta getur í einstaka tilfellum minnkað meðan á skammtaaðlögun stendur.

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

Alengt er að hjartabilun sé skráð sem aukaverkun hjá sjúklingum sem fá lyfleysu eins og hjá sjúklingum sem fá carvedíól (14,5% og 15,4% fyrir hvorn hóp um sig, með starfstruflun í vinstri slegli eftir bráðan stífluleyg í hjartavöðva).

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

Ósérhæfðir beta-blokkar sérstaklega geta einnig leitt til klínískra einkenna sykursýki, versnun á staðfestri sykursýki og truflun á stjórnun glúkósamagns í blóði. Sjaldan en á svipaðan hátt geta komið fram vægar truflanir á stjórnun glúkósamagns í blóði við meðferð með carvedíóli.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ofskömmtnun getur valdið alvarlegum lágþrýstingi, hægslætti, hjartabilun, hjartalosti og hjartastoppi. Einnig geta komið fram öndunarvandamál, berkjukrampar, uppköst, skert meðvitund og krampar.

Meðferð

Auk venjulegra meðferðarferla þarf að fylgjast með lífsmörkum og ef nauðsyn krefur leiðrétta þau á gjörgæsludeild. Hægt er að grípa til eftirfarandi stuðningsaðgerða:

Atrópín: 0,5-2 mg í bláæð (til meðferðar á alvarlegum hægslætti).

Glúkagon: í upphafi 1-10 mg í bláæð, ef þörf krefur fylgt eftir með hægu innrennsli 2-5 mg/klst. (til að viðhalda virkni hjarta og æða).

Adrenvirk lyf samkvæmt verkun þeirra og þyngd sjúklingsins: dóbútamín, ísóprenalín eða adrenalín.

Ef fram koma áhrif til aukningar á samdráttarkrafti hjartans skal gefa fosfódíesterasa hemil.

Ef víkkun útæða er aðaleinkenni ofskömmtnunar þarf að gefa sjúklingnum noradrenalín, norfenefrín eða etilefrín. Stöðugt eftirlit þarf að hafa með blóðrás hjá sjúklingnum.

Ef sjúklingurinn er með hægslátt sem svarar ekki lyfjameðferð, þarf að hefja meðferð með gangráði. Sjúklinginum skal gefa beta-adrenvirk lyf til meðferðar við berkjukrampa (sem úðalyf, eða í bláæð, ef úðalyf hefur ekki fullnægjandi áhrif) eða teófyllín/amínóflín í bláæð.

Ef sjúklingurinn er með krampa má gefa díazepam með hægri inndælingu í bláæð.

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

Mikilvægt!

Við alvarlega ofskömmtnun þegar sjúklingurinn er í losti skal halda stuðningsmeðferð áfram í nægilega langan tíma, þar sem gera þarf ráð fyrir hægara brotthvarfi og endurdreifingu carvedíóls.

Lengd meðferðar með mótefnum ræðst af alvarleika ofskömmtnunarinnar; stuðningsmeðferð verður að halda áfram þar til ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf með alfa-og beta blokkandi verkun
ATC flokkur: C07AG02

Carvedíól er æðavíkkandi ósértækur beta-blokki, sem dregur úr viðnámi í útlægum æðum með sértækri alfa₁-viðtakablokkun og bælir renín-angíótensínkerfið með ósértækri beta-blokkun. Renínvirkni í plasma minnkar og vökvauppsöfnun er mjög sjaldgæf.

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

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

Sýnt hefur verið fram á þráaverjandi eiginleika carvedíllóls 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 samhliða aukningu 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 fram með beta-blokkum, mjög sjaldan fram. Carvedíllól eykur þéttni noradrenalíns í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting.

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing

Aðgengi carvedíllóls 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 debrísókíns, verður þéttni carvedíllóls 2-3-föld miðað við þá sem hafa ör umbrot debrísókín. Samtímis inntaka fæðu hefur ekki áhrif á aðgengi þó tími að hámarksþéttni í plasma lengist. Carvedíllól er mjög fitusækið efnasamband. Um 98% - 99% af carvedíllóli er bundið próteinum í plasma. Dreifingarrúmmál þess er um 2 l/kg. Áhrif fyrstu umferðar um lifur við inntöku eru um 60 - 75%.

Meðal helmingunartími brotthvarfs fyrir carvedíllól er á bilinu 6 til 10 klst. Úthreinsun úr plasma er um 590 ml/mín. Brotthvarf er aðallega með galli. Útskilnaður carvedíllóls er aðallega í hægðum. Lítill hluti er skilinn út um nýru sem umbrotsefni.

Carvedíllól er umbrotið að verulegu leyti í ýmis umbrotsefni, sem aðallega hverfa brott með galli. Carvedíllól er umbrotið í lifur aðallega með oxun arómatísks hrings 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 carvedíllól. Samkvæmt forklínískum rannsóknum hefur 4'-hýdroxýfenólumbrotsefnið beta-blokkandi virkni sem er 13 sinnum meiri en carvedíllóls. Þéttni umbrotsefnanna hjá mönnum er hins vegar um 10 sinnum lægri en carvedíllóls. Tvö hýdroxýkarbazól umbrotsefna carvedíllóls eru mjög öflug þráavarnarefni, 30-80 sinnum öflugri en carvedíllól.

Sjúklingahópar

Lyfjahlvörf carvedílóls verða fyrir áhrifum af aldri; þéttni carvedílóls í plasma er um 50% hærri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga. Í rannsókn hjá sjúklingum með skorpulifur, var aðgengi carvedílóls fjórum sinnum meira og hámarksþéttni í plasma fimm sinnum hærri og dreifingarrúmmál 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% hækkun á þéttni carvedílóls í plasma samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfssemi. Breytileiki í niðurstöðum var hins vegar mikill.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á rottum og músum sýndu ekki fram á nein krabbameinsvaldandi áhrif carvedílóls í skömmtum sem voru 75 mg/kg og 200 mg/kg (38 – 100 sinnum hæsti dagsskammtur hjá mönnum).

Carvedílóll hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* eða *in vivo* rannsóknum.

Þegar unगाfullum rottum voru gefnir stórir skammtar af carvedílóli (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 sinnum hæsti ráðlagði skammtur hjá mönnum) komu fram óæskileg áhrif á meðgönguna og frjósemi. Við skammta sem voru ≥ 60 mg/kg (≥ 30 sinnum hæsti ráðlagði skammtur hjá mönnum) seinkaði líkamlegum vexti og þroska fóstursins. Eiturverkanir á fóstur (aukin dánartíðni eftir hreiðrun fóstursins) komu fram en engir fæðingargallar hjá rottum við 200 mg/kg eða kanínunum við 75 mg/kg (38 – 100 sinnum hæsta ráðlagða skammtur hjá mönnum).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Krospóvídón
Póvídón K30
Kísilkvoða
Magnesíumsterat (Ph.Eur)

Töfluhúð:

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Þríetýlsítrat
Makrógól 8000
Pólýdextrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Carvedilol Actavis 6,25 mg filmuhúðaðar töflur:
Þynnupakkingar (PVC/ál)
Pakkingastærðir: 30, 50 og 100 töflur.

Carvedilol Actavis 12,5 mg filmuhúðaðar töflur:
Þynnupakkingar (PVC/ál)
Pakkingastærðir: 28, 30, 50 og 100 töflur.

Carvedilol Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur:
Þynnupakkingar (PVC/ál)
Pakkingastærðir: 30, 50 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Elisabeth-Selbert-Strasse 1
40764 Landenfeld
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/11/042/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 10. júní 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. júlí 2011.