

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten

Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 12,5 mg oder 25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 86 mg/171 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

12,5 mg Tabletten

weiße, bikonvexe, kapselförmige Tablette mit einer Bruchkerbe und der Prägung „C“ und „3“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

25 mg Tabletten

weiße, bikonvexe, kapselförmige Tablette mit einer Bruchkerbe und der Prägung „C“ und „4“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Chronisch stabile Angina pectoris.

Zusätzliche Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carvedilol AbZ Tabletten steht in 2 Wirkstärken zur Verfügung: 12,5 mg und 25 mg.

Dosierung

Essentielle Hypertonie

Carvedilol kann zur Behandlung der Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, hauptsächlich Thiaziddiuretika, angewendet werden. Es wird eine einmal tägliche Dosierung empfohlen, die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt jedoch 25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis 50 mg.

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis ist an den ersten beiden Tagen 12,5 mg einmal täglich. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg/Tag fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis weiter schrittweise in Abständen von mindestens 2 Wochen erhöht werden.

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis bei Hypertonie ist 12,5 mg einmal täglich, die auch für die weiterführende Behandlung ausreichend sein kann. Falls jedoch das therapeutische Ansprechen bei dieser Dosis unzureichend ist, kann die Dosis weiter schrittweise in Abständen von mindestens 2 Wochen erhöht werden.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Chronisch stabile Angina pectoris

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis ist an den ersten beiden Tagen 12,5 mg zweimal täglich. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis weiter schrittweise in Abständen von mindestens 2 Wochen erhöht werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 100 mg in geteilten Dosen (zweimal täglich).

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis ist an den ersten beiden Tagen 12,5 mg zweimal täglich. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt, was der empfohlenen maximalen Tagesdosis entspricht.

Herzinsuffizienz

Behandlung der mittelschweren bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zur konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/

oder Vasodilatoren. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Änderung der NYHA-Klasse, kein Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss seit mindestens 4 Wochen vor der Behandlung stabil sein. Außerdem sollte der Patient eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction haben und die Herzfrequenz sollte > 50 Schläge pro Minute und der systolische Blutdruck > 85 mmHg betragen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anfangsdosis ist in den ersten 2 Wochen 3,125 mg zweimal täglich. Wird diese Anfangsdosis gut vertragen, kann die Dosis langsam in Abständen von mindestens 2 Wochen auf zunächst 6,25 mg zweimal täglich, dann auf 12,5 mg zweimal täglich und schließlich auf 25 mg zweimal täglich erhöht werden. Es wird empfohlen, die Dosis auf die höchste vom Patienten tolerierte Menge zu steigern.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 25 mg zweimal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht unter 85 kg und 50 mg zweimal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht über 85 kg, vorausgesetzt, es handelt sich nicht um eine schwere Herzinsuffizienz. Eine Dosiserhöhung auf 50 mg zweimal täglich sollte vorsichtig unter engmaschiger ärztlicher Überwachung des Patienten erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung oder infolge einer Dosiserhöhung kann es vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder unter hochdosierter Diuretikabehandlung zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz kommen. Dies erfordert im Allgemeinen kein Absetzen der Behandlung, jedoch sollte die Dosis nicht erhöht werden. Der Patient sollte nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosiserhöhung durch einen Arzt/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Dosiserhöhung sollte eine Untersuchung auf potenzielle Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder auf Symptome einer übermäßigen Gefäßerweiterung (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus) durchgeführt werden. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder der Flüssigkeitsretention wird durch Erhöhung der Dosis des Diuretikums behandelt, und die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, bis der Patient stabilisiert ist. Falls es zu einer Bradykardie oder zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit kommt, sollte zunächst der Digoxinspiegel überwacht werden. Gelegentlich kann es erforderlich sein, die Dosis von Carvedilol zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend ganz abzusetzen. Selbst in diesen Fällen kann die Dosistitration von Carvedilol häufig erfolgreich fortgesetzt werden.

Wird die Behandlung mit Carvedilol für mehr als 2 Wochen unterbrochen, sollte sie erneut mit 3,125 mg zweimal täglich begonnen und schrittweise gemäß den oben genannten Empfehlungen erhöht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosierung muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden, aber die pharmakokinetischen Parameter lassen nicht darauf schließen, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung von Carvedilol erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifester Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Carvedilol wird deshalb für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Ältere Patienten können für die Wirkungen von Carvedilol empfänglicher sein und sollten daher besonders sorgfältig überwacht werden.

Wie bei anderen β -Blockern sollte Carvedilol vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Art der Anwendung

Die Tabletten müssen nicht mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz Carvedilol zu den Mahlzeiten einnehmen, um eine langsamere Resorption zu ermöglichen und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz.
- Klinisch manifeste Leberfunktionsstörung.
- Metabolische Azidose.
- AV-Block II. und III. Grades (außer bei Patienten mit einem permanenten Schrittmacher).
- Schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute).
- Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block).
- Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mmHg).
- Kardiogener Schock.
- Asthma bronchiale oder sonstige Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung).
- Akute Lungenembolie.
- Prinzmetal-Angina.
- Cor pulmonale.
- Unbehandeltes Phäochromozytom.
- Gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme MAO-B-Hemmer).
- Gleichzeitige i.v. Therapie mit Verapamil, Diltiazem oder anderen Antiarrhythmika.
- Während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische kongestive Herzinsuffizienz

Carvedilol soll grundsätzlich immer zusätzlich zu der Herzinsuffizienz-Standardtherapie - bestehend aus Diuretika, Digitalis, ACE-Hemmern und/oder anderen Vasodilatoren - eingesetzt werden. Die Carvedilol-Behandlung darf nur von einem Arzt mit kardiologischer Erfahrung begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt ist, d. h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Carvedilol zumindest für vier Wochen stabil sein.

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA \geq III), Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. hoch dosierte Diuretika-Therapie), aber auch bei Älteren (\geq 70 Jahre) oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck (z. B. systolisch < 100 mmHg) kann es nach Gabe der ersten Carvedilol-Dosis, aber auch bei Dosissteigerung zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Demzufolge sollen diese Patienten nach Gabe der ersten Carvedilol-Dosis sowie bei Erhöhung der Dosierung ca. 2 Stunden ärztlich überwacht werden, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz kann während der Einstellung auf höhere Dosen Carvedilol eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsretention auftreten. Falls solche Symptome auftreten, sollte die Dosis des Diuretikums erhöht werden und die Carvedilol-Dosis sollte erst erhöht werden, wenn der klinische Zustand des Patienten stabil ist. Gelegentlich kann es jedoch erforderlich sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren, oder, in seltenen Fällen, vorübergehend abzusetzen. Dies schließt jedoch eine nachfolgende erfolgreiche Dosisstratagem mit Carvedilol nicht aus. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digitalisglykosiden muss Carvedilol mit Vorsicht verabreicht werden, da beide Arzneimittel die AV-Überleitung verlangsamen.

Nierenfunktion bei kongestiver Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit und generalisierter Gefäßerkrankung und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz wurde eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion unter Carvedilol-Therapie beobachtet. Deshalb muss bei Patienten mit diesen Risikofaktoren die Nierenfunktion während der Einstellung der Carvedilol-Therapie häufig kontrolliert werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion soll die Carvedilol-Dosierung reduziert oder gegebenenfalls die Therapie abgesetzt werden.

Linksventrikuläre Insuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

Vor Behandlungsbeginn mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein; in einem Zeitraum von mindestens 48 vorangegangenen Stunden sollte ein ACE-Hemmer verabreicht worden sein, wovon die ACE-Hemmer-Dosis für mindestens 24 Stunden gleich bleibend gewesen sein sollte.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Carvedilol sollte bei Patienten mit instabiler Angina pectoris nur mit Vorsicht angewendet werden, da für die Anwendung bei dieser Symptomatik nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen.

Hypertonie

Carvedilol kann bei essentieller Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere zusammen mit Thiazid-Diuretika, angewendet werden. Wenn eine (Vor-)Behandlung mit Diuretika besteht, wird empfohlen, diese - falls möglich - gegebenenfalls vor Beginn der Carvedilol-Therapie kurzfristig abzusetzen, um einen möglicherweise übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Da keine ausreichenden klinische Erfahrungen vorliegen, sollte Carvedilol nicht angewendet werden bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, kompletten Schenkelblockbildern, Neigung zu Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase), akuten entzündlichen Herzerkrankungen, hämodynamisch wirksamen Veränderungen der Herzklappen oder des Herzausflustraktes, Endstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen sowie gleichzeitiger Therapie mit α_1 -Rezeptorantagonisten oder α_2 -Rezeptoragonisten.

Sollten - in begründeten Ausnahmefällen - Carvedilol und Clonidin gleichzeitig angewendet werden, darf Clonidin erst dann stufenweise abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Behandlung mit Carvedilol beendet worden ist.

Herzblock I. Grades

Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung sollte Carvedilol bei Patienten mit einem Herzblock I. Grades mit Vorsicht angewendet werden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann als Folge eines möglichen erhöhten Widerstands der Luftwege Atemnot auftreten. Patienten mit Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente dürfen deshalb nicht mit Carvedilol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Diabetes

Die Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Diabetes Mellitus sollte mit Vorsicht erfolgen, da die frühen Warnzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskiert oder abgeschwächt werden können. Deshalb muss bei diesen Patienten die Blutglucose-Konzentration zu Beginn der Behandlung bzw. bei Veränderung der Carvedilol-Dosierung regelmäßig kontrolliert werden. Die blutzuckersenkende Therapie ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.5).

Besonders bei strengem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucose-Konzentration erforderlich.

β -Rezeptorblocker können die Insulinresistenz erhöhen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren. Allerdings haben zahlreiche Studien nachgewiesen, dass sich gefäßerweiternde β -Rezeptorenblocker wie Carvedilol günstiger auf die Glukose- und Lipidprofile auswirken.

Periphere Gefäßerkrankungen

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden, da β -Blocker die Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern können.

Raynaud-Syndrom

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Durchblutungerkrankungen (z. B. Raynaud-Syndrom) mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen kann.

Hyperthyreose

Carvedilol kann die Symptome einer Hyperthyreose verschleiern.

Anästhesie und größere Operationen

Aufgrund der synergistischen negativ inotropen Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika ist bei Patienten die sich einer Operation unterziehen Vorsicht geboten.

Bradykardie

Carvedilol kann eine Bradykardie auslösen. Falls die Pulsrate auf weniger als 55 Schläge pro Minute sinkt, ist die Dosis von Carvedilol zu reduzieren.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte, sowie bei Patienten die sich einer Desensibilisierungstherapie unterziehen, ist Vorsicht geboten, da β -Blocker die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen können.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Schwere Hautreaktionen

Sehr seltene Fälle von schweren Hautreaktionen, wie z. B. toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), wurden während der Behandlung mit Carvedilol berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8). Carvedilol sollte bei Patienten mit schweren Hautreaktionen, die möglicherweise Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.

Psoriasis

Patienten mit einer Psoriasis in Verbindung mit einer β -Blocker-Therapie in der Anamnese sollten Carvedilol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit Calcium-Kanalblockern

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Calcium-Kanalblockern vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder mit anderen Antiarrhythmika (insbesondere Amiodaron), müssen EKG und Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit Phäochromozytom muss zu Beginn eine Behandlung mit α -Blockern begonnen werden bevor β -Blocker eingesetzt werden. Obwohl Carvedilol sowohl α - als auch β -blockierende pharmakologische Eigenschaften besitzt, liegen bei dieser Erkrankung nicht genügend Erfahrungen vor. Daher sollte Carvedilol bei Verdacht auf Phäochromozytom nur mit Vorsicht angewendet werden.

Prinzmetal Angina

Substanzen mit einer nicht-selektiven β -blockierenden Aktivität können bei Patienten mit einer Prinzmetal-Angina Brustschmerzen hervorrufen. Klinische Erfahrungen mit Carvedilol bei diesen Patienten liegen nicht vor, obschon die α -blockierende Eigenschaft von Carvedilol diese Symptome verhindern könnte. Carvedilol ist bei Patienten mit diagnostizierter Prinzmetal-Angina kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Carvedilolbehandlung bei Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina sollte mit der entsprechenden Vorsicht durchgeführt werden.

Kontaktlinsen

Träger von Kontaktlinsen sollten die Möglichkeit einer verminderten Tränensekretion bedenken.

Entzugserscheinungen

Die Behandlung mit Carvedilol sollte nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Das Absetzen von Carvedilol sollte ausschleichend erfolgen (über einen Zeitraum von zwei Wochen).

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf Carvedilol reagieren und sollten sorgfältiger überwacht werden.

Wie bei anderen β -Rezeptorenblockern und insbesondere bei Koronarpatienten sollte Carvedilol schrittweise abgesetzt werden.

Die Anwendung von *Carvedilol AbZ Tabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Carvedilol gilt als Substrat und auch als Hemmstoff des P-Glykoproteins. Daher kann die Bioverfügbarkeit von Substanzen, die durch das P-Glykoprotein transportiert werden, bei gemeinsamer Verabreichung von Carvedilol erhöht sein. Zusätzlich kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch Induktoren oder Inhibitoren des P-Glykoproteins verändert werden.

Inhibitoren wie auch Induktoren des CYP2D6- und CYP2C9-Isoenzym können sowohl den systemischen als auch den präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, sodass die Plasmakonzentration des R- und S-Isomers von Carvedilol vermindert oder erhöht sein kann. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Barbiturate) oder hemmen (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet, Bupropion, Amiodaron oder Fluconazol), müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol engmaschig überwacht werden, da die Serumkonzentrationen von Carvedilol durch Enzyminduktoren verringert und durch Enzymhemmer erhöht sein können. Einige Beispiele, welche bei Patienten oder gesunden Personen beobachtet wurden, sind wie folgt angeführt; die Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Herzglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Digoxin oder Digitoxin kommt es zu einer Erhöhung der Glykosid-Plasmaspiegel um bis zu 20 % bzw. ca. 13 % bei hypertonen Patienten. Sowohl Digoxin als auch Carvedilol verzögern die AV-Überleitung. Eine verstärkte Überwachung der Digoxinkonzentrationen wird zu Beginn, beim Absetzen, sowie bei Anpassung der Behandlung mit Carvedilol empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin: In einer Studie an 12 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Rifampicin die Plasmakonzentration von Carvedilol um ca. 60 %, höchstwahrscheinlich durch Induktion des P-Glykoproteins, was zu einer Erniedrigung der intestinalen Absorption von Carvedilol führt.

Ciclosporin und Tacrolimus: In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Carvedilol eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei etwa 30% der Patienten musste die Ciclosporin-Dosierung verringert werden, um die Ciclosporin-Konzentration im therapeutischen Bereich zu halten, während bei den übrigen keine Dosisanpassung notwendig war. Die Ciclosporin-Dosis wurde bei diesen Patienten im Durchschnitt um 20% reduziert. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentration nach Einleitung einer Carvedilol-Therapie eng zu überwachen und die Ciclosporin-Dosierung nach Bedarf anzupassen.

Im Falle einer intravenösen Gabe von Ciclosporin wird keine Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass CYP3A4 am Metabolismus von Carvedilol beteiligt ist. Da Tacrolimus ein Substrat von P-Glykoprotein und CYP3A4 ist, kann seine Pharmakokinetik durch diese Interaktionsmechanismen ebenfalls durch Carvedilol beeinflusst werden.

Amiodaron: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz senkt Amiodaron, vermutlich durch Inhibition von CYP2C9, die Clearance von S-Carvedilol. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von R-Carvedilol veränderte sich nicht. Folglich besteht das potentielle Risiko einer erhöhten β -Blockade, verursacht durch den Anstieg der S-Carvedilol-Plasmakonzentration.

Fluoxetin: Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten cross-over Studie an 10 Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77%igen Erhöhung der mittleren AUC des R(+)-Enantiomers. Bei den Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Alkohol: Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol beeinflussen und verschiedene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akute hypotensive Wirkungen hat, die möglicherweise die durch Carvedilol verursachte Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol nur schwer in Wasser, aber in Ethanol gut löslich ist, könnte das Vorhandensein von Alkohol die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß der intestinalen Resorption von Carvedilol durch Erhöhung seiner Löslichkeit beeinflussen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Carvedilol teilweise durch CYP2E1 metabolisiert wird, einem Enzym, von dem bekannt ist, dass es durch Alkohol sowohl induziert als auch gehemmt wird.

Grapefruitsaft: Der Verzehr einer Einzeldosis von 300 ml Grapefruitsaft führte zu einer 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Carvedilol im Vergleich zu Wasser. Obwohl die klinische Relevanz dieser Beobachtung unklar ist, ist es ratsam, dass die Patienten die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zumindest so lange vermeiden sollten, bis eine stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin und orale Antidiabetika: Substanzen mit β -blockierender Wirkung können den blutzuckersenkenden Effekt von Insulin und oralen Antidiabetika verstärken. Außerdem kann es zu einer Maskierung oder Abschwächung von Hypoglykämiesymptomen (vor allem Tachykardie) kommen. Daher werden bei Diabetikern regelmäßige Blutzuckerkontrollen empfohlen.

Katecholamin-beeinflussende Substanzen: Patienten, denen gleichzeitig Substanzen mit β -blockierender Wirkung sowie Katecholamin beeinflussende Arzneimittel verabreicht werden, (z. B. Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin und Monoaminoxidase-Hemmer) sind engmaschig auf die Anzeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie zu überwachen.

Digoxin: Die gleichzeitige Verabreichung von β -Blockern und Digoxin kann zu einer zusätzlichen Verlängerung der AV-Überleitungszeit führen.

Calciumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika: Die Kombination mit Carvedilol kann das Risiko für AV-Überleitungsstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Eine engmaschige Überwachung sollte bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol mit Klasse-I-Antiarrhythmika oder Amiodaron (oral) erfolgen. Bei Patienten, die Amiodaron einnahmen, wurde kurz nach Beginn der Behandlung mit einem β -Blocker über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern berichtet. Bei gleichzeitiger intravenöser Therapie mit Klasse-Ia- oder -Ic-Antiarrhythmika besteht die Gefahr eines Herzversagens. Wenn Carvedilol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika eingenommen werden muss, wird, wie bei anderen Wirkstoffen mit β -blockierenden Eigenschaften, eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (EKG) empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Clonidin: Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Arzneimitteln mit β -blockierender Wirkung kann zu einer Verstärkung des Blutdruck- und Herzfrequenz-senkenden Effekts führen. Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst Carvedilol und dann Clonidin mehrere Tage später ausschleichend abzusetzen.

Nitrate: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.

Antihypertonika: Wie andere Substanzen mit β -blockierenden Eigenschaften kann Carvedilol die Wirkungen von anderen gleichzeitig verabreichten Antihypertonika (z. B. α_1 -Rezeptor-Antagonisten) und von Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen, wie Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, gefäßerweiternden Arzneimitteln und Alkohol, verstärken.

Anästhetika: Bei der Anästhesie ist auf die potenziellen negativ inotropen und blutdrucksenkenden Wechselwirkungen von Carvedilol und Anästhetika zu achten. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der Vitalzeichen zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.4).

NSARs, Östrogene und Kortikosteroide: Die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol ist infolge der Wasser- und Natriumretention vermindert.

Sympathomimetika mit α -mimetischen und β -mimetischen Wirkungen: Risiko einer Hypertonie und übermäßiger Bradykardie.

β -agonistische Bronchodilatoren: Nicht-selektive β -Rezeptorenblocker vermindern die bronchodilatatorische Wirkung von β -agonistischen Bronchodilatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

Ergotamine: Zunahme der Gefäßverengung.

Muskelrelaxanzien: Verstärkter neuromuskulärer Block.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Carvedilol liegt keine hinreichende klinische Erfahrung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

β -Rezeptorenblocker vermindern die Plazentaperfusion. In der Folge kann es zum intrauterinen Fruchttod des Fötus sowie zu Fehl- und Frühgeburten kommen. Außerdem können sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen.

Daher sollte Carvedilol während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn der zu erwartende Nutzen überwiegt die möglichen Risiken einer Anwendung.

Die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern sollte 72 – 48 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 48 – 72 Lebensstunden überwacht werden.

Stillzeit

Aus Studien mit laktierenden Tieren geht hervor, dass Carvedilol und/oder seine Metabolite in die Muttermilch von Ratten übertreten. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Muttermilch nicht untersucht. Carvedilol ist in der Stillzeit kontraindiziert. Es muss daher im Fall einer Behandlung mit Carvedilol abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien kam es nach einer Behandlung mit Carvedilol zu Störungen der weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Carvedilol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit), kann die Verkehrstüchtigkeit, das Bedienen von Maschinen oder das Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, nach Erhöhung der Dosis, nach Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig.

(b) Tabellarisierte Liste von Nebenwirkungen

Das Risiko der meisten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Carvedilol ist ähnlich hinsichtlich aller Indikationen.

Ausnahmen werden in Unterabschnitt (c) beschrieben.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Pneu- monie, Infektion der oberen Atem- wege, Harnwegs- infektion				
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Thrombozytopenie	Leukopenie	
Erkrankung des Immunsystems					Überempfindlich- keit (allergische Reaktion)	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Gewichtszunahme, Hypercholesteri- nämie, Verschlech- terung der Blut- Glukose-Einstel- lung (Hypergly- kämie, Hypogly- kämie) bei Patien- ten mit bereits bestehendem Diabetes				
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, depressive Verstimmung	Schlafstörungen, Verwirrung, Alpträume, Halluzinationen		Psychosen	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Präsynkope, Synkope	Parästhesie			
Augenerkrankungen		Sehstörungen, verminderte Tränensekretion (trockene Augen), Augenreizung				

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz	Bradykardie, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung	Atrioventrikulärer Block, Angina Pectoris			
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (Kältegefühl in den Extremitäten, periphere Gefäßerkrankung, Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit Claudicatio intermittens bzw. Raynaud-Syndrom)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten		Verstopfte Nase		
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Verstopfung	Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankung					Anstieg von Alanin-aminotransferase (ALAT), Aspartat-aminotransferase (ASAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)	
Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriasiforme und lichenplanusähnliche Hautläsionen und Hyperhidrose)		Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gliederschmerzen				
Erkrankung der Nieren und Harnwege		Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit generalisierten Gefäßkrankheiten			Harninkontinenz bei Frauen	

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

		und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, Miktionsstörungen				
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (Müdigkeit)	Schmerzen, Ödeme				

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen und Asthenie sind in der Regel schwach und treten hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, kann während der Einstellung auf höhere Dosen Carvedilol eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder der Flüssigkeitsretention auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz ist eine häufig berichtete Nebenwirkung sowohl bei Patienten, die mit einem Placebo, als auch bei Patienten, die mit Carvedilol behandelt wurden (14.5% bzw. 15.4%, bei Patienten mit linksventrikulärer Insuffizienz nach akutem Myokardinfarkt).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzkrankheit und generalisierten Gefäßkrankheiten und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion unter Carvedilol-Therapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Als Klasseneffekt können β -Rezeptorenblocker bewirken, dass ein latenter Diabetes sich manifestiert, ein schon bestehender Diabetes sich verschlechtert und die Blutzuckerregulation gehemmt wird.

Carvedilol kann Harninkontinenz bei Frauen verursachen, was nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist.

Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit vorbestehender Bradykardie, Dysfunktion des Sinusknotens oder AV-Block).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung*Symptome*

Im Fall einer Überdosierung können schwere Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Sinusknotenstillstand und Herzstillstand auftreten. Es können auch Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapie von Überdosierungen

Zusätzlich zur generellen unterstützenden Behandlung müssen die Vitalfunktionen überwacht und korrigiert werden, falls erforderlich unter intensivmedizinischen Bedingungen, unter Umständen kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden.

Die Resorption von Carvedilol im Magen-Darm-Trakt kann durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und Gabe eines Abführmittels verringert werden.

Der Patient soll in Rückenlage gebracht werden. Als Gegenmittel stehen zur Verfügung:

- bei Bradykardie:
Atropin, bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmacher-Therapie erfolgen.
- bei Hypotonie oder Schock:
Plasmaersatzmittel und gegebenenfalls Sympathomimetika.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Der β -blockierende Effekt von Carvedilol kann durch langsame i.v. Gabe von nach Körpergewicht dosierten Sympathomimetika, z. B. Isoprenalin, Dobutamin, Orciprenalin oder Adrenalin dosisabhängig vermindert und gegebenenfalls antagonisiert werden. Falls ein positiv-inotroper Effekt nötig ist, kann die Gabe eines Phosphodiesterasehemmers, z. B. Milrinon, in Erwägung gezogen werden. Gegebenenfalls kann Glucagon gegeben werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dauerinfusion.

Wenn bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation überwiegt, ist die Gabe von Norfenefrin oder Norepinephrin bei kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse erforderlich.

Bei Bronchospasmus sollten β -Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch i.v.) oder Aminophyllin i.v. als langsame Injektion oder Infusion gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i.v. Gabe von Diazepam oder Clonazepam.

Wichtiger Hinweis:

Bei schweren Intoxikationen mit Schocksymptomatik ist die Behandlung mit Gegenmitteln ausreichend lange fortzusetzen, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung mit den Gegenmitteln hängt von der Schwere der Überdosis ab. Die Gegenmaßnahmen sollten deshalb bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden.

Carvedilol wird während der Dialyse nicht eliminiert, da der Wirkstoff, vermutlich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung, nicht dialysiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Blocker, ATC-Code: C07AG02

Wirkmechanismus

Carvedilol ist ein Racemat aus den zwei Stereoisomeren R- und S-Carvedilol, das im therapeutischen Dosisbereich gleichzeitig α - und β -blockierende Eigenschaften besitzt. Das S-Enantiomer hemmt kompetitiv und nicht selektiv β -Adrenorezeptoren, während beide Enantiomere die gleichen, für α_1 -adrenerge Rezeptoren spezifischen Blockierungseigenschaften haben. Daher wirkt es negativ chrono-, dromo-, bathmo- und inotrop auf das Herz. In höheren Konzentrationen zeigt Carvedilol eine schwache bis moderate Kalziumkanal-blockierende Wirkung. Es hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität und weist (wie Propranolol) membranstabilisierende Eigenschaften auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zusätzlich zu den im Folgenden näher beschriebenen kardiovaskulären Effekten aufgrund der Blockade der β -adrenergen Rezeptoren reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand durch seine selektive Blockade der α_1 -Adrenorezeptoren. Darüber hinaus kann seine Kalziumkanalblockade-Aktivität den Blutfluss in spezifischen Gefäßbetten wie dem Hautkreislauf erhöhen. Durch seine β -blockierende Wirkung unterdrückt Carvedilol das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wodurch die Freisetzung von Renin reduziert und Flüssigkeitsretention seltener wird. Es mindert eine durch Phenylephrin (ein α_1 -Adrenorezeptor-Agonist), aber nicht eine von Angiotensin II hervorgerufene Blutdruckerhöhung. Es hat sich auch gezeigt, dass Carvedilol organschützende Wirkungen hat, die wahrscheinlich zumindest teilweise auf zusätzliche Eigenschaften über seine adrenerge Rezeptorblockadewirkung hinaus zurückzuführen sind. Es hat starke antioxidative Eigenschaften, die mit beiden Enantiomeren verbunden sind, und ist ein Fänger von reaktiven Sauerstoffradikalen. Eine Abnahme des oxidativen Stresses wurde in klinischen Studien durch Messung verschiedener Marker während der chronischen Behandlung von Patienten mit Carvedilol erreicht. Darüber hinaus hat es antiproliferative Wirkungen auf menschliche glatte Gefäßmuskelzellen. Unter Therapie mit Carvedilol bleibt ein normales Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin erhalten. Bei Hypertonikern mit Dyslipidämien wurde ein günstiger Einfluss auf das Lipidprofil nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zeigten folgende Ergebnisse für Carvedilol:

Bluthochdruck

Carvedilol senkt bei hypertonen Patienten den Blutdruck aufgrund einer Kombination aus β -Blockade und α_1 -modulierter Vasodilatation. Die Blutdrucksenkung ist nicht von einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes begleitet, und der periphere Blutfluss bleibt erhalten. Die Herzfrequenz wird mäßiggradig gesenkt. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben normalerweise unverändert. Carvedilol erhält das Schlagvolumen und reduziert den totalen peripheren Widerstand.

Carvedilol bewirkt bei Hypertonikern eine Erhöhung der Plasma-Norepinephrin-Konzentration.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wirkt Carvedilol auch in der Langzeitbehandlung antiischämisch und antianginös. Studien zur hämodynamischen Akutwirkung zeigten eine Verringerung der ventrikulären Vorlast (Lungenarteriendruck und Lungenkapillardruck) und Nachlast (peripherer Widerstand).

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit ischämischer oder nicht ischämischer chronischer Herzinsuffizienz reduzierte Carvedilol signifikant die Mortalität und die Hospitalisierungsraten und verbesserte die Symptome und die linksventrikuläre Funktion. Die Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig.

In einer großen internationalen doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS), wurde 2.289 Patienten mit schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, welche bereits eine optimierte Standardtherapie (z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern, gegebenenfalls Digitalis und/oder Vasodilatoren) erhielten, randomisiert entweder Carvedilol (1.156 Patienten) oder Placebo (1.133 Patienten) verabreicht. Die Patienten litten an einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von < 20 %. Die Gesamtmortalität bezogen auf 1 Jahr lag in der Carvedilol-Gruppe mit 12,8 % um 35 % niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 19,7 % ($p = 0,00013$). Der Vorteil in Bezug auf das Überleben von Patienten war unter Carvedilol-Therapie innerhalb aller untersuchter Subpopulationen, wie z. B. Hochrisikopatienten (EF < 20 %, häufige Rehospitalisierung), konsistent. Am plötzlichen Herztod sind in der Carvedilol-Gruppe 41 % Patienten weniger (5,3 % versus 8,9 %) verstorben als in der Placebo-Gruppe.

Die kombinierten sekundären Endpunkte Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Reduktion um 31 %), Mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (Reduktion um 27 %) und Mortalität oder Hospitalisierung gleich welcher Ursache (Reduktion um 24 %), lagen in der Carvedilol-Gruppe alle signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (alle $p \leq 0,00004$).

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilol-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (39 % versus 45,4 %). Auch in der Titrationsphase verschlechterte sich in der Carvedilol-Gruppe die Herzinsuffizienz nicht im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen konnte aufgrund der begrenzten Anzahl und des begrenzten Umfangs der Studien nicht nachgewiesen werden. Die verfügbaren Studien konzentrierten sich auf die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ätiologie von der Erkrankung bei Erwachsenen unterscheidet. Während eine Reihe von Voruntersuchungen und Beobachtungsstudien zu dieser Erkrankung, einschließlich Studien zu Herzinsuffizienz als Folge von Muskeldystrophie, über mögliche positive Wirkungen von Carvedilol berichteten, sind die Ergebnisse für die Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien widersprüchlich und nicht schlüssig.

Die Sicherheitsdaten aus diesen Studien zeigen, dass die unerwünschten Ereignisse zwischen den mit Carvedilol behandelten und den Kontrollgruppen im Allgemeinen vergleichbar waren. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl im Vergleich zu Studien an Erwachsenen und dem generellen Fehlen eines optimalen Dosierungsschemas für Kinder und Jugendliche reichen die verfügbaren Daten jedoch nicht aus, um ein pädiatrisches Sicherheitsprofil für Carvedilol zu erstellen. Die Anwendung von Carvedilol bei pädiatrischen Patienten wird daher nicht empfohlen, da wesentliche Informationen über Nutzen und Risiken fehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme einer 25-mg-Kapsel wird Carvedilol bei gesunden Probanden nach etwa 1 ½ Stunden (t_{max}) mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von 21 µg/l rasch resorbiert. Nach der Einnahme unterliegt Carvedilol einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, der eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 25 % bei männlichen Probanden ergibt. Carvedilol ist ein Racemat und das S-Enantiomer scheint mit einer absoluten oralen Bioverfügbarkeit von 15 % schneller abgebaut zu werden, als das R-Enantiomer, das eine absolute orale Bioverfügbarkeit von 31 % hat. Die maximale Plasmakonzentration von R-Carvedilol ist etwa doppelt so hoch wie diejenige von S-Carvedilol.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Carvedilol ein Substrat des intestinalen P-Glykoprotein-Transporters ist. Die Rolle von P-Glykoprotein bei der Verteilung von Carvedilol wurde auch *in vivo* bei Probanden bestätigt.

Verteilung

Carvedilol ist sehr lipophil, es wird zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 1,5 und 2 l/kg. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das Verteilungsvolumen erhöht.

Biotransformation

Beim Menschen wird Carvedilol in der Leber durch Oxidation und Konjugation fast vollständig zu einer Vielzahl an Metaboliten umgewandelt, die vor allem biliär ausgeschieden werden. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboliten mit β -blockierenden Wirkungen. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4'-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13-mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die 3 aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der 3 aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Bei Langsam-Metabolisierern kann die vasodilatierende Wirkkomponente verstärkt werden.

Pharmakokinetische Studien am Menschen zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv ist. Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie ließen darauf schließen, dass verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme, einschließlich CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 sowie CYP1A2, an den Oxidations- und Hydroxylierungsprozessen beteiligt sein können.

Studien mit Probanden und Patienten zeigten, dass das R-Enantiomer überwiegend durch CYP2D6 und das S-Enantiomer vorwiegend durch CYP2D6 und CYP2C9 metabolisiert wird.

Genetischer Polymorphismus

Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien beim Menschen zeigten, dass CYP2D6 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von R- und S-Carvedilol spielt. Infolgedessen sind die Plasmakonzentrationen von R- und S-Carvedilol bei Langsam-Metabolisierern erhöht. Bezüglich der klinischen Relevanz sind die Ergebnisse nicht schlüssig.

Elimination

Nach einmaliger Einnahme von 50 mg Carvedilol werden ca. 60 % der Dosis in die Galle sezerniert und innerhalb von 11 Tagen als Metaboliten mit den Fäzes ausgeschieden. Nach einmaliger Einnahme werden nur ca. 16 % in Form von Carvedilol oder seiner Metaboliten in den Urin ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff betrug weniger als 2 %. Nach intravenöser Infusion von 12,5 mg Carvedilol erreichte die Plasma-Clearance bei Probanden rund 600 ml/min, und die Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 2,5 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei den gleichen Probanden 6,5 Stunden, was auch der Absorptionshalbwertszeit aus der Kapsel entspricht. Nach der Einnahme ist die Clearance von S-Carvedilol aus dem gesamten Körper ca. doppelt so groß wie diejenige von R-Carvedilol.

Linearität/Nicht-Linearität

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Dosis und der maximalen Plasmakonzentration C_{max} .

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Leberzirrhose zeigte, dass die systemische Verfügbarkeit (AUC) von Carvedilol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Lebergesunden um das 6,8-fache erhöht war. Carvedilol ist deshalb bei Patienten mit klinisch manifestierter Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Hypertonie und Niereninsuffizienz verändern sich die AUC-Werte, die Eliminationshalbwertszeit und die maximale Plasmakonzentration nicht signifikant. Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs vermindert sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz; die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch gering.

Die Autoregulation der Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration bleiben während der Langzeit-Behandlung mit Carvedilol unverändert. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Carvedilol wird bei der Dialyse nicht eliminiert, da es die Dialyse-Membran, wahrscheinlich aufgrund der hohen Plasma-Proteinbindung, nicht passieren kann.

Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Studie mit 24 japanischen Herzinsuffizienzpatienten war die Clearance von R- und S-Carvedilol signifikant geringer als zunächst auf der Basis von Daten gesunder Probanden vermutet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von R- und S-Carvedilol durch die Herzinsuffizienz signifikant verändert wird.

Kinder und Jugendliche

Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass die gewichtsbezogene Clearance im Vergleich zu Erwachsenen signifikant größer ist.

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst. In einer Studie mit älteren Hypertoniepatienten zeigte sich kein abweichendes Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit jüngeren Patienten. In einer anderen Studie, in die ältere Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen wurden, ergaben sich keine Unterschiede in Hinblick auf die gemeldeten Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die für jüngere Patienten gemeldet wurden. Deshalb ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Standardtests ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder tumorerzeugendes Potenzial von Carvedilol.

Die Verabreichung von Carvedilol in toxischen Dosen (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) an ausgewachsene weibliche Ratten führte zu einer Abnahme der Fertilität (Abnahme der Paarungshäufigkeit, reduzierte Anzahl von Gelbkörpern und intrauteriner Implantationen).

Carvedilol zeigte in Embryotoxizitätsstudien an Ratte und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Es traten jedoch beim Kaninchen unterhalb maternal toxischer Dosierungen embryo-/fetotoxische Effekte und Fertilitätsstörungen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon K 30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung (PVC/PVdC-Aluminium)
2 Jahre

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung (PVC/PVdC-Aluminium)

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium)

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten
Packungen mit 50 und 100 Tabletten

Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten
Packungen mit 50 und 100 Tabletten

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten
74759.00.00

Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten
74760.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Carvedilol AbZ 6,25 mg Tabletten

Für *Carvedilol AbZ 6,25 mg Tabletten* wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend werden Bioverfügbarkeitsuntersuchungen von 12,5- und 25-mg-Testformulierungen dokumentiert, welche im Jahr 2001 bzw. 2000 an 38 bzw. 29 Probanden im Vergleich zu *Dilatrend® 12,5 mg* bzw. *Dilatrend® 25 mg* durchgeführt wurden. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen.

Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten

Für *Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten* wurde im Jahr 2001 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 38 Probanden im Vergleich zu *Dilatrend® 12,5 mg* durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Carvedilol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten* bzw. *Dilatrend® 12,5 mg*:

	Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten (MW ± SD)	Dilatrend® 12,5 mg (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	39,5 ± 15,8	38,3 ± 13,7
t _{max} [h]	1,66 ± 0,86	1,34 ± 0,77
AUC [h x ng/ml]	180,0 ± 91,2	182,0 ± 90,4

C _{max}	maximale Plasmakonzentration
t _{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

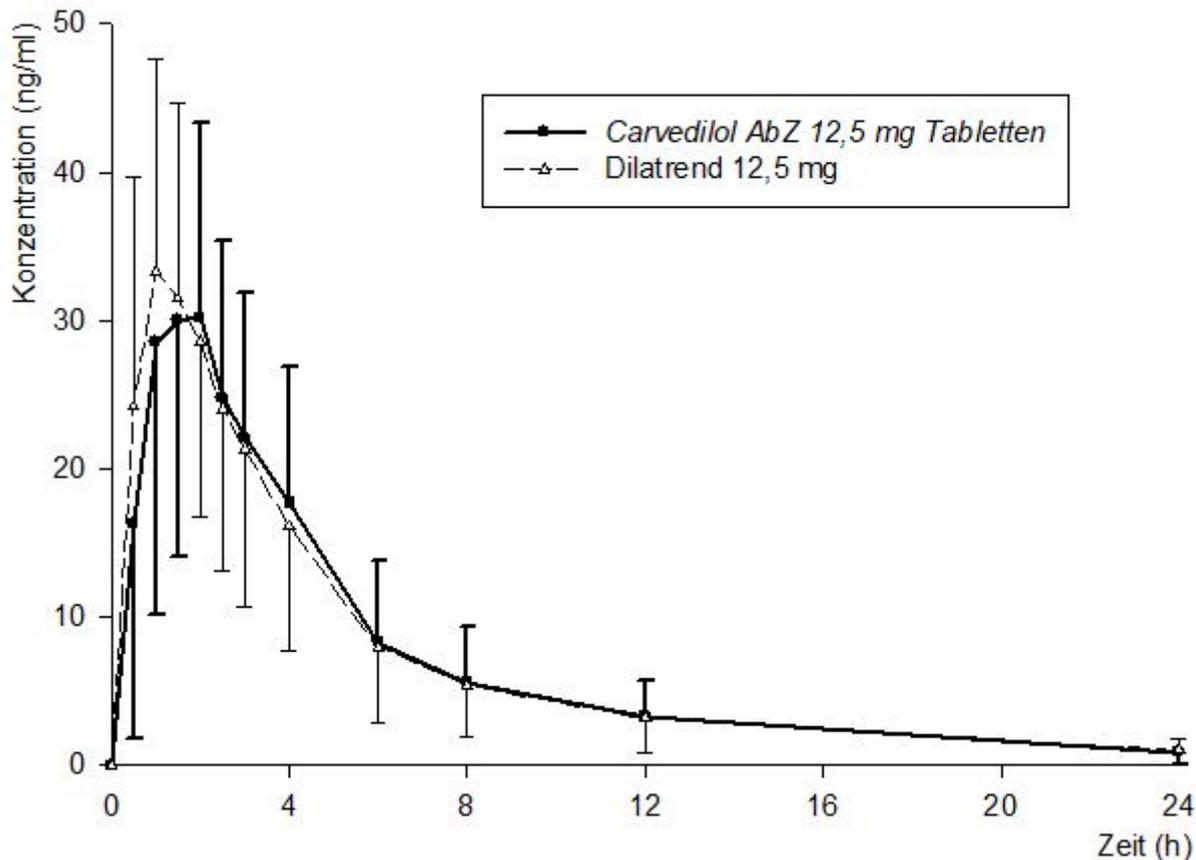


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carvedilol nach Einmalgabe von 1 Tablette Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten bzw. Dilatrend® 12,5 mg.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Carvedilol AbZ 12,5 mg Tabletten im Vergleich zu Dilatrend® 12,5 mg beträgt 98,9 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Dilatrend® 12,5 mg.

Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten

Für Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 29 Probanden im Vergleich zu Dilatrend® 25 mg durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Carvedilol nach Einmalgabe von 1 Tablette Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten bzw. Dilatrend® 25 mg:

	Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten (MW ± SD)	Dilatrend® 25 mg (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	45,8 ± 31,7	49,7 ± 40,4
t _{max} [h]	1,11 ± 0,53	1,02 ± 0,61
AUC [h x ng/ml]	164,88 ± 73,95	194,95 ± 142,83

C _{max}	maximale Plasmakonzentration
t _{max}	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung

Carvedilol AbZ 12,5 mg / 25 mg Tabletten

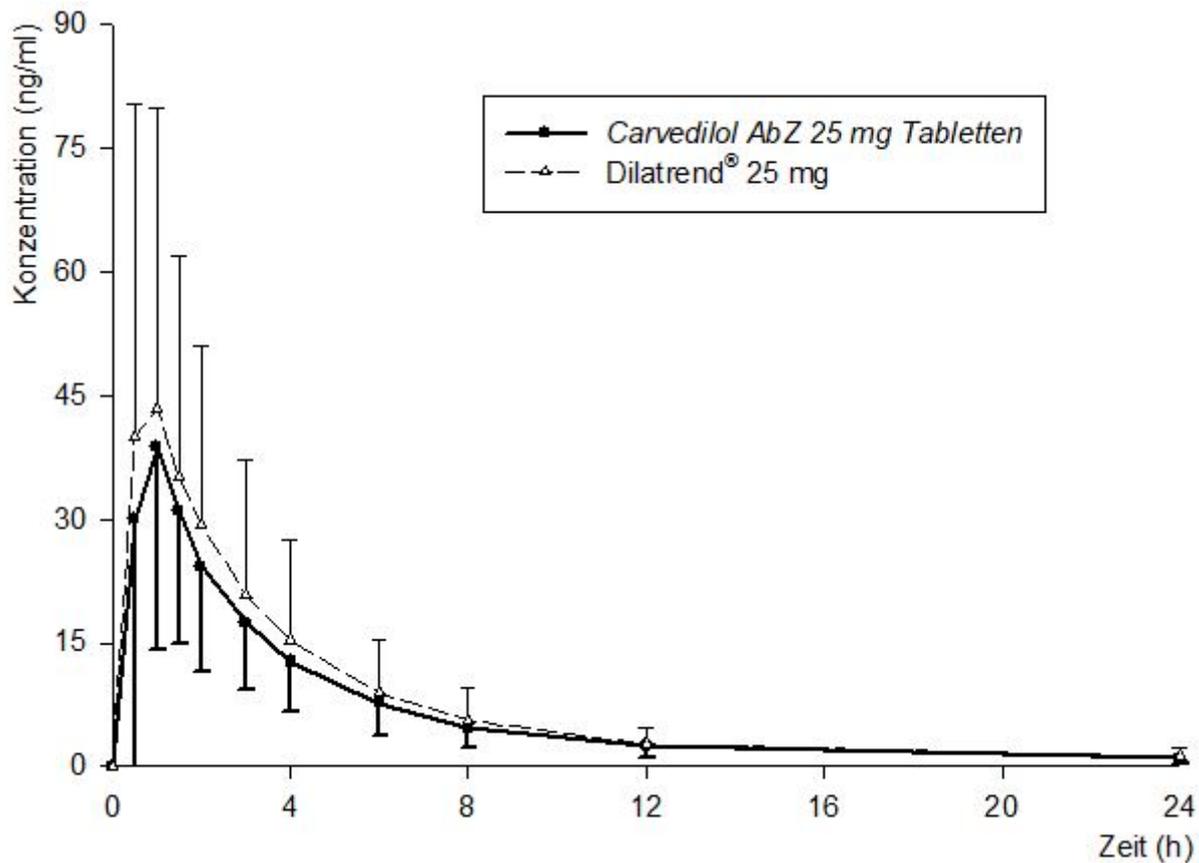


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carvedilol nach Einmalgabe von 1 Tablette Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten bzw. Dilatrend® 25 mg.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Carvedilol AbZ 25 mg Tabletten im Vergleich zu Dilatrend® 25 mg beträgt 84,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu Dilatrend® 25 mg.