

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMIT-TELS

Carve TAD® 6,25 mg Tabletten Carve TAD® 12,5 mg Tabletten Carve TAD® 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATI-VE ZUSAMMENSETZUNG

- Carvedilol.
- Carvedilol.
- 25 mg: Jede Tablette enthält 25 mg aufgeteilt auf 2 Dosen (zweimal täglich). Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wir-Die empfohlene Anfangsdosis bei Hyperkung

	- 6,25 mg	- 12,5 mg	- 25 mg
Lac-	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
tose	00,0 T IIIg	137,20 mg	00,73 mg
Suc-	5 mg	10 mg	60 mg
rose	J mg	10 mg	00 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aussehen:

- 6,25 mg: Ovale, leicht bikonvexe, weiße Tablette mit der Kennzeichnung S2 auf Erwachsene einer Seite und einer Kerbe auf der Die Anfangsdosis beträgt 12,5 mg zwei-Rückseite.
- einer Seite und einer Kerbe auf der setzt. Rückseite.
- 25 mg: Runde, leicht bikonvexe, weiße Ältere Patienten Tablette mit abgeschrägten Kanten und Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 einer Kerbe auf einer Seite.

letten können in gleiche Dosen geteilt wer- empfohlene maximale Tagesdosis darstellt. den.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie

Chronisch stabile Angina pectoris

Zusätzliche Behandlung einer mittelschweren bis schweren stabilen chronischen Herz-sein (keine Veränderung bei der NYHAinsuffizienz

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Essenzielle Hypertonie:

Carvedilol kann allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva, insbesondere mit Thiaziddiuretika zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden. Es wird eine Die Anfangsdosis beträgt 3,125 mg zweimal tägliche Einmaldosierung empfohlen, die täglich für zwei Wochen. Wird diese Dosis Besondere Dosierungsanweisungen

25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis 50 mg.

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg einmal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg/Tag fortgesetzt. Falls er-6,25 mg: Jede Tablette enthält 6,25 mg forderlich, kann die Dosis weiter schrittweise in Abständen von zwei Wochen oder sel-12,5 mg: Jede Tablette enthält 12,5 mg tener erhöht werden. Dabei liegt die empfohlene maximale Tagesdosis bei 100 mg,

Ältere Patienten

tonie beträgt 12,5 mg einmal täglich. Diese Dosis kann auch für die weiterführende Behandlung ausreichend sein. Ist das therapeutische Ansprechen bei dieser Dosierung unzureichend, kann die Dosis jedoch weiter schrittweise in Intervallen von mindestens zwei Wochen bis zu der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 50 mg einmal täglich oder in geteilten Dosen erhöht werden.

Chronisch stabile Angina pectoris:

Es wird eine zweimalige Einnahme pro Tag empfohlen.

mal täglich an den ersten beiden Tagen. 12,5 mg: Ovale, leicht bikonvexe, weiße Danach wird die Behandlung mit einer Tablette mit der Kennzeichnung S3 auf Dosis von 25 mg zweimal täglich fortge-

mg zweimal täglich an zwei Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 überwacht werden. Gelegentlich kann es er-Die - 6,25 mg, - 12,5 mg und - 25 mg Tab- mg zweimal täglich fortgesetzt, was die forderlich sein, die Dosis von Carvedilol zu

Herzinsuffizienz:

Carvedilol wird bei mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Klassifikation, keine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss seit mindestens 4 Wochen vor der Behandlung stabil sein. Außerdem sollte der Patient eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen, die Herzfrequenz sollte >50 Schläge pro Minute betragen und der systolische Blutdruck sollte >85 mm Hg (siehe Abschnitt 4.3) sein.

empfohlene maximale Einzeldosis beträgt vertragen, kann die Dosis langsam in Abstän-Wie bei allen Betablockern sollte die Be-

mg zweimal täglich, danach bis auf 12,5 mg zweimal täglich und abschließend bis auf 25 mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosierung sollte bis zum höchstverträglichen Niveau erhöht werden.

Die empfohlene maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich für alle Patienten mit einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz und Patienten mit einer leichten bis mittelschweren kongestiven Herzinsuffizienz, die unter 85 kg wiegen und 50 mg zweimal täglich für Patienten mit einer leichten bis mittelschweren kongestiven Herzinsuffizienz die über 85 kg wiegen.

Zu Beginn der Behandlung oder infolge einer Steigerung der Dosis kann es insbesondere bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und/oder unter einer hoch dosierten Diuretika-Behandlung zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz kommen. In der Regel wird dadurch kein Absetzen der Behandlung erforderlich, die Dosis sollte jedoch nicht erhöht werden. Der Patient ist von einem Arzt/Kardiologen nach Behandlungsbeginn oder nach Erhöhung der Dosis zwei Stunden lang zu überwachen. Vor jeder Erhöhung der Dosis ist eine Untersuchung auf potentielle Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder auf Symptome einer übermäßigen Vasodilatation (z.B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus) durchzuführen. Eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention wird durch Erhöhung der Dosis des Diuretikums behandelt und die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, solange der Patient nicht stabilisiert ist. Falls eine Bradykardie auftritt oder falls die AV-Leitung verlängert ist, sollte zuerst der Digoxin-Spiegel verringern oder die gesamte Behandlung zeitweilig zu unterbrechen. Auch in diesen Fällen kann die Einstellung der Dosis von Carvedilol oft erfolgreich fortgesetzt werden.

Im Falle eines nicht-insulinabhängigen Dia-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren betes mellitus (NIDDM) oder eines insulinangewendet. Der Patient sollte klinisch stabil abhängigen Diabetes mellitus (IDDM) sind die Nierenfunktion, die Thrombozyten und die Glucose regelmäßig während der Dosiseinstellung zu überwachen. Nach der Dosiseinstellung kann jedoch die Häufigkeit der Kontrollen reduziert werden.

> Wurde Carvedilol länger als eine Woche abgesetzt, ist die Behandlung erneut mit einer niedrigeren Dosis zweimal täglich und einer schrittweisen Erhöhung gemäß den oben angeführten Empfehlungen zu beginnen.

den von mindestens zwei Wochen bis auf 6,25 handlung nicht plötzlich beendet, sondern



schrittweise in wöchentlichen Abständen reduziert werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit gleichzeitiger koronarer Herzerkrankung.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Pharmakokinetische Daten und klinische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Niereninsuffizienz) deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz nicht erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit mittelschweren Leberfunktions störungen

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Pädiatrische Population

Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt nur unzureichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkungen von Carvedilol reagieren und Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg sind sorgfältiger zu beobachten.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Tabletten müssen nicht während einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz ihre Carvedilol-Medikation mit Nahrungsmitteln einnehmen, damit eine langsamere Absorption möglich ist und das Risiko einer orthostatischen Hypotension verringert wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sonstigen Bestandteile
- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizi-
- Herzinsuffizienz der NYHA Klasse IV der Herzinsuffizienzklassifizierung, bei der eine intravenöse inotrope Behandlung erforderlich ist
- Obstruktive Atemwegserkrankung
- Vorgeschichte.
- Klinisch manifeste Leberfunktionsstörung
- Atrioventrikulärer (AV)-Herzblock 2. und 3. Grades (außer im Fall eines auf Dauer eingesetzten Herzschrittmachers).
- Sinusknotensyndrom (einschl. sinuatrialer Block)
- Kardiogener Shock

druck < 85 mm Hg)

- Prinzmetal Angina
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- Schwere periphere arterielle Kreislaufstörungen
- Begleitende intravenöse Behandlung mit Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische kongestive Herzinsuffizienz: Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz kann während der Phase der Dosissteigerung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/-25 mg Tabletten eine Verschlechterung der Herzfunktion oder der Flüssigkeitsretention auftreten. Wenn solche Symptome auftreten muss die Dosierung des Diuretikums erhöht werden und Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/-25 mg Tabletten dürfen in der Dosierung nicht weiter erhöht werden, bis sich eine klinische Stabilität einstellt. Gelegentlich kann es notwendig sein, die Dosierung von Tabletten zu senken bzw. das Arzneimittel in seltenen Fällen auch abzusetzen. Solche Episoden schließen eine spätere erfolgreiche Titration von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten nicht aus.

Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten müssen in Kombination mit Digitalisglykosiden mit Vorsicht angewendet werden, da beide Arzneimittel die AV-Überleitungszeit verlängern können (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktion bei kongestiver Herzinsuffizienz: Bei chronischen Herzinsuffizienzoder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolischer Blutdruck < 100 mmHg), ischämischer Herzerkrankung und diffusen Gefäßerkrankungen, und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde unter Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Bei chronischen HI-Patienten mit diesen Risikofaktoren muss während der Dosiseinstellung - Bronchospasmus oder Asthma in der mit Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten die Nierenfunktion überwacht und das Arzneimittel abgesetzt oder in der Dosis vermindert werden, wenn eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz auftritt.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem – Schwere Bradykardie (<50 Schläge pro Myokardinfarkt: Vor Beginn der Therapie mit Carvedilol muss der Patient mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt hämodynamisch stabil sein und sollte während der letzten vorangegangenen 48 Stunden einen ACE-Hemmer erhalten

Schwere Hypotonie (systolischer Blut-haben. Die Dosis des ACE-Hemmers sollte während der letzten vorangegangenen 24 Stunden stabil geblieben sein.

> Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung: Carvedilol darf bei Patienten mit chronischobstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einer bronchospastischen Komponente, die weder eine orale, noch inhalative Medikation erhalten, nur mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann infolge eines möglichen Anstiegs des Atemwegswiderstands Atemnot auftreten. Zu Behandlungsbeginn und nach einer Dosissteigerung von Carvedilol müssen die Patienten streng überwacht werden und die Dosierung von Carvedilol sollte reduziert werden, wenn sich während der Behandlung Hinweise auf einen Bronchospasmus ergeben.

> Diabetes mellitus: Bei der Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten bei Patienten mit Diabetes mellitus ist Vorsicht geboten, da sich die Ergebnisse der Blutzuckerkontrolle verschlechtern oder die frühen Anzeichen einer akuten Hvpoglykämie eventuell maskiert oder abgeschwächt sein können. Bei insulinabhängigen Patienten werden im Allgemeinen Alternativen zu Betablockern bevorzugt. Daher ist bei diabetischen Patienten die regelmäßige Überwachung des Blutzuckers erforderlich, wenn Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten erstmals verabreicht oder in der Dosierung erhöht werden, und die hypoglykämische Therapie muss entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

> Auch nach längerem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucose-Konzentration erforderlich.

> Periphere Gefäßerkrankung und Raynaud-Krankheit: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/-25 mg Tabletten müssen bei Patienten mit einer peripheren Gefäßerkrankung (wie z. B. die Reynaud Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Symptome einer arteriellen Insuffizienz auslösen oder verschlimmern können.

> Thyreotoxikose: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten können die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

> Bradykardie: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten können eine Bradykardie auslösen. Wenn sich der Puls eines Patienten auf weniger als 55 Schläge pro Minute verlangsamt, muss die Dosierung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/-25 mg Tabletten reduziert werden.



Herzblock ersten Grades: Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung sollte Carvedilol an Patienten mit einem Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Überempfindlichkeit: Bei der Verabreichung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Erfahrungen vor. Daher ist Vorsicht gebo-Tabletten an Patienten mit schweren Hyper-ten, wenn Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/sensibilitätsreaktionen in der Vergangenheit 25 mg Tabletten an Patienten verabreicht und an Patienten unter Hyposensibilisie-werden, bei denen ein Verdacht auf das Vorrungstherapie, ist mit besonderer Vorsicht liegen eines Phäochromozytoms besteht. vorzugehen, da Betablocker sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Prinzmetal-Angina pectoris: Wirkstoffe mit Schwere von Überempfindlichkeitsreaktio- einem nicht-selektiven betablockierenden nen verstärken.

Risiko einer anaphylaktischen Reaktion: Während der Einnahme von β-Rezeptorenblockern können Patienten, die in ihrer Vorgeschichte schwere anaphylaktische Reaktionen auf eine Vielzahl von Allergenen aufweisen, empfindlicher auf wiederholte Exposition reagieren, sei diese versehentlich, diagnostisch oder therapeutisch. Solche Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen von Epinephrin an, die zur Behandlung allergischer Reaktionen verwendet werden.

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, die schwere Hautreaktionen haben, die möglicherweise Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.

geschichte in Zusammenhang mit einer Be-Galactose-Intoleranz, völligem tablockertherapie Psoriasis auftrat, dürfen Mangel oder Glucose-Galactose-Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg labsorption sollten Carve TAD 6,25 mg/-Tabletten erst nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen einer Behandlung anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimit-Fructose-Intoleranz, teln: Es gibt eine Reihe an wichtigeb pharma- Malabsorption oder Saccharase-Isomaltasekokinetischen und pharmakodynamischen Mangel sollten Carve TAD - 6,25 mg/- 12,5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln mg/- 25 mg Tabletten nicht einnehmen. (wie z. B.: Digoxin, Ciclosporin, Rifampicin, anästhetische Wirkstoffe, Arzneimitteln ge-Dopinghinweis: gen Herzrhythmusstörungen. Siehe Ab-Die Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/schnitt 4.5).

Gleichzeitige Einnahme von Debrisoquin: führen. Patienten, von denen bekannt ist, dass sie Die Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/-Debrisoquin schlecht metabolisieren kön- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten als Dopingmitnen, sind während des Beginns der Therapie tel kann zu einer Gefährdung der Gesundgenau zu.

Phäochromozytom: Bei Patienten mit einem 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arz-Phäochromozytom sollte vor der Verabrei- neimitteln und sonstige Wechselwirkungen

chung eines beta-blockierenden Wirkstoffs die Therapie zunächst mit einem alphablockierenden Wirkstoff begonnen werden Obwohl Carvedilol sowohl alpha-, als auch beta-blockierende pharmakologische Eigenschaften aufweist, liegen zur Anwendung von Carvedilol bei dieser Erkrankung keine

Wirkschema können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Brustschmerzen auslösen. Zu diesen Patienten liegen keine kliniwenn die alphablockierende Wirkung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg dacht auf Prinzmetal-Angina besteht, ist Vorsicht geboten.

müssen auf die Möglichkeit einer verminderten Tränenflüssigkeitsbildung hingewiesen werden.

Absetzerscheinungen: Die Behandlung mit Carvedilol sollte nicht plötzlich abgebrochen werden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Das Absetzen von Carvedilol sollte (über einen Zeitraum Grundlage der relativ geringen Wirkung von von 2 Wochen) ausschleichend erfolgen.

Lactose: Dieses Medikament enthält Lacto-Psoriasis: Patienten, bei denen in der Vor-se. Patienten mit der seltenen hereditären 12,5 mg/- 25 mg Tabletten nicht einnehmen.

> Sucrose: Dieses Medikament enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Glucose-Galactose-

12,5 mg/- 25 mg Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen

heit führen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss von Carvedilol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Carvedilol ist sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor des p-Glykoproteins. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die vom p-Glykoprotein transportiert werden, durch die gleichzeitige Gabe von Carvedilol erhöht wird. Außerdem kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch andere Induktoren und Inhibitoren des p-Glykoproteins verändert werden.

Digoxin: In einigen Studien mit gesunden schen Erfahrungen mit Carvedilol vor, auch Probanden und mit Patienten mit Herzinsuffizienz konnte ein um bis zu 20 % erhöhter Digoxin-Serumspiegel gezeigt werden. Eine Tabletten solche Symptome eventuell ver-wesentlich größere Wirkung wurde bei hindern könnte. Bei der Verabreichung von männlichen Patienten im Vergleich zu Pati-Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg entinnen beobachtet. Deshalb wird zur eng-Tabletten an Patienten, bei denen ein Ver-maschigen Überwachung der Digoxin-Werte geraten, wenn die Therapie mit Carvedilol begonnen, angepasst oder abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4). Carvedilol hat Kontaktlinsen: Träger von Kontaktlinsen keine Wirkung auf intravenös verabreichtes Digoxin.

> Cimetidin: Erhöht die AUC um ca. 30 %. verursacht jedoch keine Änderung bei Cmax. Es ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Inhibitoren für Mischfunktionsoxidasen wie z. B. Cimetidin erhalten, da die Serumwerte hierbei erhöht sein können. Jedoch auf Cimetidin auf die Arzneimittelkonzentration von Carvedilol ist die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame Interaktion minimal.

> Ciclosporin und Tacrolimus: Zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, zeigten eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen nach Beginn der Carvedilol-Therapie. Es scheint, dass Carvedilol die Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Ciclosporin um ca. 10 – 20 % steigert. Zur Erhaltung des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels war eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis bei diesen Patienten um durschnittlich 10 - 20 % erforderlich. Der Mechanismus für die Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit der Hemmung der Aktivität des P-Glykoproteins im Darm verbunden sein. Aufgrund breiter interindividueller Schwankungen bei der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentrationen nach Beginn der Carvedilol-Therapie engmaschig zu überwachen und die Dosierung von Ciclosporin entsprechend anzupassen. Im Falle



einer i.v. Gabe von Ciclosporin wird keine leren AUC des S(-)-Enantiomers von 35 % und/oder schweren Bradykardie Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der dass CYP3A4 am Metabolismus von Car-Herzfrequenz wurde jedoch kein Untervedilol beteiligt ist. Da Tacrolimus ein Sub-schied zwischen den Behandlungsgruppen Betablockern und Digoxin kann es zu einer strat von P-Glykoprotein und CYP3A4 ist, beobachtet. Die Wirkung einer Einzeldosis stärkeren Verlängerung der atrioventrikuläkann seine Pharmakokinetik durch diese In-Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, teraktionsmechanismen ebenfalls Carvedilol beeinflusst werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Carvedilol

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabo-Alkohol: Der gleichzeitige Konsum von Aldern, was zu einer erhöhten oder verringer-von Carvedilol beeinflussen und verschieten Plasmakonzentration von R- und S- dene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Carvedilol führt (siehe Abschnitt 5.2). Eini- Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akuge Beispiele, die bei Patienten oder bei ge-te hypotensive Wirkungen hat, die möglich-

Rifampicin: In einer Studie mit 12 Probanden war die Verfügbarkeit von Carvedilol bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin um ca. 60 % reduziert und es wurde eine verringerte Wirkung von Carvedilol auf den systolischen Blutdruck beobachtet. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Induktion von P-Glykoprotein im Darm durch Rifampicin zurückzuführen sein. Eine engmaschige Überwachung der β-Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Rifampicin behandelt werden, wird empfohlen.

Amiodaron: Eine in-vitro-Studie mit huma- ist, ist es ratsam, dass die Patienten die nen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass A- gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft miodaron und Desethylamiodaron die Oxi-zumindest solange vermeiden sollten, bis eidation von (R)- und (S)-Carvedilol hemmen. ne stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung her-Der Talspiegel von (R)- und (S)-Carvedilol gestellt ist. war bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Carvedilol und Amiodaron zusammen ein- Pharmakodynamische Wechselwirkungen genommen haben, im Vergleich zu Patienten unter Carvedilol-Monotherapie signifi- Insulin oder orale Hypoglykämika: Wirkkant um das 2,2-Fache erhöht. Die Wirkung stoffe mit betablockierenden Eigenschaften auf (S)-Carvedilol wurde Desethylamio-können die blutzuckersenkende Wirkung durch langsames Verringern der Dosis bedaron, einem Metaboliten von Amiodaron, von Insulin und oralen Hypoglykämika ver-endet werden. zugeschrieben, welcher ein starker Inhibitor stärken. Die Symptome einer Hypoglykämie von CYP2C9 ist. Eine Überwachung der β-können maskiert oder abgeschwächt sein Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit (insbesondere die Tachykardie). Bei Patienden, wird empfohlen.

Fluoxetin und Paroxetin: Die gleichzeitige len. Gabe von Fluoxetin, einem starken Inhibitor cross-over Studie mit 10 Patienten mit Herz- enten, die sowohl Wirkstoffe mit betabloinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hem-ckierenden Eigenschaften, als auch ein Arzmung des Metabolismus von Carvedilol und neimittel einnehmen, das Catecholamine muss sorgfältig auf die synergetischen negatisch nicht signifikanten Erhöhung des mitt-lich von Anzeichen einer Hypotonie

im Vergleich zur Placebogruppe. Bei den durch auf die Pharmakokinetik von Carvedilol wurde bei 12 Probanden nach einmaliger Non-Dihydropyridintyp-Calciumkanaloraler Verabreichung untersucht. Trotz eibachtet.

lismus von Carvedilol stereoselektiv verän-kohol kann die blutdrucksenkende Wirkung schnitt 4.4 sunden Probanden beobachtet wurden, sind erweise die durch Carvedilol verursachte Carvedilol zusammen mit Calciumantagonachfolgend aufgelistet. Diese Liste erhebt Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol nisten vom Verapamil-oder Diltiazemtyp, jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. nur schwer in Wasser, aber in Ethanol gut Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika löslich ist, könnte das Vorhandensein von eingenommen werden muss, wird, wie bei Alkohol die Geschwindigkeit und/oder das anderen Wirkstoffen mit β-blockierenden 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 lol im Vergleich zu Wasser. Obwohl die kli-Herzinsuffizienz. nische Relevanz dieser Beobachtung unklar

Überwachung der Blutzuckerwerte empfoh-

von CYP2D6, führte in einer randomisierten Catecholamin-abbauende Wirkstoffe: Patieiner 77 %igen Erhöhung der mittleren abbauen kann (wie z.B. Reserpin und Mo-tiven inotropen und hypertensiven Wirkun-AUC des R(+)-Enantiomers und einer statis- noaminoxidase-Hemmer), müssen hinsicht- gen von Carvedilol und anästhetischer

überwacht werden.

Digoxin: Bei gleichzeitiger Anwendung von ren (AV)-Überleitungszeit kommen.

blocker, Amiodaron oder andere Antiarnem signifikanten Anstieg der Verfügbarkeit rhythmika: Bei gleichzeitiger Anwendung von (R)- und (S)-Carvedilol, wurden bei den von Carvedilol und oral einzunehmenden Probanden keine klinischen Effekte beo-Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika, wie z. B. Amiodaron, kann das Risiko von AV-Leitungsstörungen erhöhen (siehe Ab-

> Einzelfälle von Überleitungsstörungen (selten mit hämodynamischer Beeinträchtigung) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Diltiazem beobachtet. Wenn Eigenschaften, eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (EKG) empfohlen (siehe auch Abschnitt

Bei Patienten, die Amiodaron erhielten, wurde kurz nach Beginn der Betablocker-Behandlung über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern berichtet. Im Fall einer gleichzeitigen intravenösen Therapie mit einem Antiarrhythmikum der Klasse Ia bzw. Ic 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Carvedi-besteht das Risiko für das Auftreten einer

> Clonidin: Die gleichzeitige Verabreichung von Clonidin mit Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften kann die blutdruck- und pulssenkenden Wirkungen verstärken. Wenn die Kombinationstherapie aus Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte der betablockierende Wirkstoff zuerst abgesetzt werden. Die Clonidin-Therapie kann dann mehrere Tage später

Antihypertensiva: Wie bei anderen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung kann Carvedilol und Amiodaron behandelt wer-ten, die Insulin oder orale Hypoglykämika Carvedilol die Wirkung anderer gleichzeitig einnehmen, wird daher die regelmäßige angewendeter Arzneimittel verstärken, die eine antihypertensive Wirkung aufweisen (z.B. Alpha₁-Receptor-Antagonisten) oder bei denen die Hypotonie Bestandteil des Nebenwirkungsprofils ist.

Anästhetika: Im Rahmen einer Anästhesie



Wirkstoffe geachtet werden (siehe Abschnitt gen, gehen in die humane Muttermilch über,

Nicht-steroidalen (NSAIDs), Östrogene und Corticosteroide: Die antihypertensive Wirkung von Carvedi- 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchlol ist aufgrund der Wasser- und Natriumre- tigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von tention verringert. Die gleichzeitige Gabe Maschinen von NSAIDs und β-Rezeptorenblockern kann zu einem erhöhten Blutdruck und zu Es wurden keine Studien hinsichtlich der einer schlechteren Blutdruckkontrolle füh-Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit

Nitrate: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkungen.

Ergotamine: Erhöhte Vasokonstriktion.

Beta-agonistische **Rronchodilatatoren** Nicht-selektive Betablocker vermindern die bronchodilatatorische Wirkung von betaagonistischen Bronchodilatatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Carvedilol bei Schwangeren vor.

Tierstudien zeigten Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, den Geburtsvorgang, Reproduktionstoxizität und die postnatale Entwicklung(siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Carvedilol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen überwiegt die möglichen Risiken.

Betablocker vermindern die Durchblutung der Plazenta, was zu intrauterinem Tod des Fötus und Fehl- und Frühgeburten führen kann. Außerdem kann es beim Fötus und beim Neugeborenen zu Nebenwirkungen kommen (insbesondere Hypoglykämie, und Bradykardie). Es kann ein erhöhtes Risiko für Herz- und Lungenkomplikationen für das Neugeborene in der postnatalen Phase bestehen. Tierstudien haben keinen stichhaltigen Nachweis für eine Teratogenität von Carvedilol gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Carvedilol Tierstudien dass zeigten, und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Mutter- Erkrankungen des Bluts und des Lymphsysmilch nicht untersucht Die meisten β- tems Blocker, insbesondere lipophile Verbindun-

wenn auch zu unterschiedlichen Ausmaßen. Nach der Einnahme von Carvedilol wird da-Entzündungshemmer her Müttern das Stillen nicht empfohlen.

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Schwindel, Müdigkeit) Psychiatrische Erkrankungen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörun- Augenerkrankungen gen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig.

(b) Auflistung der Nebenwirkungen Das Risiko für die meisten Nebenwirkunger im Zusammenhang mit Carvedilol ist für alle Indikationen vergleichbar. Ausnahmen sind in Unterabschnitt (c) beschrieben.

Unerwünschte Wirkungen, über deren Auftreten während der Behandlung mit Carvedilol berichtet wurde (z. B. aus klinischen Studien, Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung oder Spontanmeldungen), werden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit in die Gefäßerkrankungen folgenden Gruppen eingeteilt:

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt ge-

Sehr häufig $\geq 1/10$ Häufig $\ge 1/100 \text{ bis} < 1/10$ Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis < 1/100Selten $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000Sehr selten < 1/10.000Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Bronchitis, Pneumonie, Infekte der oberen Atemwege, Harnwegsinfekt

Häufig: Anämie

Selten: Thrombozytopenie Sehr selten: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckerkontrolle (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus

Häufig: Depression, niedergeschlagene Stimmung

Gelegentlich: Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Präsynkope, Synkope Gelegentlich: Parästhesie

Häufig: Sehstörungen, verminderter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizungen

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Herzinsuffizienz

Häufig: Bradykardie, Ödeme (einschließlich generalisiertes, peripheres, abhängiges und genitales Ödem, Beinödeme), Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung

Gelegentlich: Atrioventrikulärer Block, Angina pectoris

Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: Orthostatische Hypotonie, Störungen der peripheren Durchblutung (kalte Gliedmaßen, periphere Gefäßerkrankung, Verschlimmerung einer Claudicatio intermittens und des Raynaud-Phänomens), Hyperto-

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patien-

Selten: verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen



- Gelegentlich: Verstopfung
- Selten: Mundtrockenheit

Erkrankungen von Leber und Galle:

Sehr selten: erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) Gamma-Glutamyl-Transferase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. allergisches Exanthem, Dermatitis, onen), Alopezie

Skelettmuskulatur-Bindegewebs-Knochenerkrankungen

Häufig: Gliederschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig: Nierenversagen und Nieren funktionsstörungen bei Patienten mit diffusen Gefäßerkrankung und/oder zugrundeliegender reninsuffizienz
- Selten: Miktionsstörungen
- Frauen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig: Asthenie (Müdigkeit)
- Häufig: Ödeme, Schmerzen

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörun- Erkrankungen der Nieren und Harnwege gen, und Bradykardie ist die Häufigkeit der Carvedilol kann bei Frauen eine Harninkon-Nebenwirkungen nicht Schwindel, Synkopen, Kopfschmerzen und Behandlung zurückbildet. Asthenie sind gewöhnlich leicht und treten zu Beginn der Behandlung mit größerer Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-Wahrscheinlichkeit auf.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, kann es insbesondere bei einer Anheschnitt 4.4).

auch mit Carvedilol (15,4) behandelten Pati-Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen. enten sehr häufig berichtet wurde bei Patien-

ten mit linksventrikulärer Dysfunktion infolge eines akuten Myokardinfarkts.

Carvedilol-Behandlung chronischer Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigem re Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizi-Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung enz, kardiogener Schock, Sinusknotenstillund generalisierter und/oder vorliegender Niereninsuffizienz wurde eine reversible Verschlechterung der chospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstö-Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt rungen und generalisierten Krampfanfällen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden nach der Marktzulassung von Carvedilol identifiziert. Da diese Nebenwirkungen Urtikarie, Pruritus, Psoriasis- und von einer Anwender-Gruppe mit nicht be-Lichen-Planus-ähnliche Hautirritati- kannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich die Häufigkeit verlässlich zu beurteilen und/oder einen kausalen Zusamund menhang mit der Einnahme des Arzneimittels herzustellen:

> Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Arzneimittelkasse können betaadrenerge Rezeptorenblocker dazu führen, dass sich eine latente Diabetes-mellitus-Erkrankung manifestiert, eine manifeste Diabetes-Erkrankung verschlechtert und die Bei schweren Intoxikationen mit Schock-Blutglukose-Gegenregulierung gehemmt

Sehr selten: Harninkontinenz bei Psychiatrische Erkrankungen Carvedilol kann Halluzinationen verursachen.

Herzerkrankungen

Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patien-Patienten durchgeführt werden. ten mit vorbestehender Bradvkardie, Dvsfunktion des Sinusknotens oder AV-Block).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Schwere Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)).

Hyperhidrosis.

dosisabhängig. tinenz bewirken, die sich nach Absetzen der

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierbung der Carvedilol-Dosierung zu einer sich liche Überwachung des Nutzen-Risikoverschlechternden Herzfunktion und Flüs-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige sigkeitsansammlungen kommen (siehe Ab-von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung Herzinsuffizienz war eine Nebenwirkung, Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, nolol verfügt es über membranstabilisierendie sowohl bei mit Placebo (14,5 %), als Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175

4.9 Überdosierung Symptome

Im Fall einer Überdosierung können schwe-Gefäßerkrankung stand und Herzstillstand auftreten. Außerdem kann es zu Atmungsproblemen, Bronkommen.

Maßnahmen

Die Patienten sollten bezüglich der oben aufgeführten Anzeichen überbewacht werden und die Symptome sollten nach bestem Ermessen des behandelnden Arztes und gemäß der üblichen Vorgehensweise bei Patienten mit β-Blocker Überdosierung (z. B. Atropin, transvenöser Schrittmacher, Glucagon, Phosphodiestereasehemmer wie oder Milrinon. Amrinon Sympathomimetika).

Eine Magenspülung oder induziertes Erbrechen können in den ersten Stunden nach der Einnahme hilfreich sein.

symptomatik ist die unterstützendeBehandlung 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 Überdosierung ab. Die unterstützende Behandlung muss bis zur Stabilisierung des

Carvedilol ist stark proteingebunden. Deshalb kann es nicht mittels Dialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alphaund Betablocker, ATC Code: C07AG02.

Wirkmechanismus

Carvedilol ist ein Racemat aus zwei Stereoisomeren. Im Tiermodell zeigten beide Enantiomere die Fähigkeit alpha-adrenerge Rezeptoren zu blockieren. Die Blockade des beta-adrenergen Rezeptors wird mit dem S-Enantiomer assoziiert und ist nicht-selektiv für betal- und beta2-Adrenozeptoren, während beide Enantiomere die gleichen blockierenden Eigenschaften haben, die spezifisch für alpha1-adrenerge Rezeptoren sind. Carvedilol besitzt keine intrinsisch sympadem Bundesinstitut für Arzneimittel und thomimetische Aktivität (ISA). Wie Proprade Eigenschaften. In höheren Konzentrationen zeigt Carvedilol eine schwache bis moderate Kalziumkanal-blockierende Wirkung.



nachgewiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

selektiver Betablocker, der den peripheren maler Nierenfunktion beobachtet werden. Gefäßwiderstand durch selektive Alphai-Rezeptorenblockade verringert und das Stabile Angina pectoris Renin-Angiotensin-System über eine nicht-Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris selektive Beta-Blockade unterdrückt. Die hat Carvedilol antiischämische (Verbesse-Plasma-Renin-Aktivität ist verringert und rung der Gesamtbelastungszeit, der Zeit bis eine Flüssigkeitsretention tritt selten auf. Es zum Erreichen einer ST-Senkung von 1 mm mindert eine durch Phenylephrin, ein α1- und der Zeit bis zum Auftreten einer Angina Adrenorezeptor-Agonist, aber nicht eine von pectoris) und antianginöse Eigenschaften Angiotensin II hervorgerufene Blutdrucker-gezeigt, die auch bei Langzeitbehandlung höhung. Die Calciumkanalblockierungsakti- erhalten blieben. Akute hämodynamische vität von Carvedilol kann den Blutfluss in Studien zeigten, dass Carvedilol den myobestimmten Gefäßbetten, wie der Durchblu-kardialen Sauerstoffbedarf und die sympatung der Haut, erhöhen.

die wahrscheinlich zumindest teilweise auf druck) als auch die Nachlast (gesamter perizusätzliche Eigenschaften über seine adr-pherer Widerstand) verringert, was zu einer energe Rezeptorblockadewirkung hinaus zu- Verbesserung der systolischen und diastoli- lität und die Hospitalisierungsraten und verrückzuführen sind. Es hat starke antioxidati-schen Funktion des linken Ventrikels führt, ve Eigenschaften, die mit beiden Enantio- ohne dass sich das Herzzeitvolumen wesentmeren verbunden sind, ist ein Fänger von lich verändert. reaktiven Sauerstoffradikalen und es hat anglatte Gefäßmuskelzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Betablockade durch Carvedilol zu den folgenden Wirkungen führt:

Hypertonie

rendurchblutung und die Nierenfunktion re Ziel war die Gesamtbelastungszeit. bleiben ebenso wie der periphere Blutfluss normal. Es hat sich gezeigt, dass Carvedilol das Schlagvolumen aufrechterhält und den peripheren Gesamtwiderstand verringert, ohne die Blutzufuhr zu bestimmten Organen und Gefäßbetten zu beeinträchtigen, z. B. zu den Nieren, der Skelettmuskulatur, den Unterarmen, den Beinen, der Haut, dem Gehirn oder der Karotisarterie. Das Auftreten von ISDN = Isosorbiddinitrat kalten Extremitäten und frühzeitiger Ermüdung bei körperlicher Betätigung wird ver- Die Ergebnisse beider Studien zeigten deutringert.

Hypertonie-Patienten mit Niereninsuffizienz Mehrere offene Studien haben gezeigt, dass schen den Behandlungsgruppen gab. Die mit Carvedilol bei Patienten mit renaler Hyper- dem Cox-Proportional-Hazards-Modell er- von Voruntersuchungen und Beobachtungs-

tonie ein effektiver Wirkstoff ist. Dasselbe mittelten Risikoverhältnisse zeigten jedoch Die antioxidativen Eigenschaften von Car-trifft auch für Patienten mit chronischen einen Trend zugunsten von Carvedilol, was vedilol und seinen Metaboliten wurden in Nierenversagen oder unter Hämodialyse darauf hindeutet, dass Carvedilol im Durch-Tierversuchen in vitro und in vivo und bei oder nach einer Nierentransplantation zu. einer Reihe menschlicher Zelltypen in vitro Carvedilol bewirkt eine graduelle Reduktion pamil (90 % CI: 85-152 %) und 134 % so des Blutdrucks sowohl an Dialyse- als auch wirksam wie ISDN (90 % CI: 96-185 %). Nicht-Dialyse-Tagen und die Blutdruck senkenden Eigenschaften sind vergleichbar Carvedilol ist ein vasodilatorischer nicht-mit denen, die auch bei Patienten mit nor-

thische Überaktivität signifikant senkt und sowohl die kardiale Vorlast (Lungenarte- Chronische Herzinsuffizienz Carvedilol hat organschützende Wirkungen, riendruck und pulmonaler Kapillarkeil-

tiproliferative Wirkungen auf menschliche Carvedilol hat keine nachteiligen Auswir-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kungen auf die metabolischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Es beein-Carvedilol reduziert bei Dialyse Patienten trächtigt das normale Serumlipidprofil nicht mit dilatierter Kardiomyopathie die Morbi-Klinische Studien haben gezeigt, dass die und bei Hypertonikern mit Dyslipidämie dität und Mortalität, sowie die Gesamtsterb-Ausgewogenheit von Vasodilatation und wurden nach sechsmonatiger oraler Thera-lichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit pie günstige Auswirkungen auf die Serumlipide festgestellt.

In zwei Studien wurde Carvedilol 25 mg mittelschwerer, nicht dialyseabhängiger Bei Hypertonie-Patienten ist eine Senkung b.i.d. bei Patienten mit chronischer stabiler chronischer Nierenerkrankung. Eine Medes Blutdrucks nicht mit einer gleichzeitigen Belastungsangina mit anderen anerkannten taanalyse von Placebo-kontrollierten Klini-Erhöhung des peripheren Widerstands ver- Arzneimitteln gegen Angina verglichen. Es bunden, wie es bei reinen betablockierenden wurden die in der klinischen Praxis weit Arzneimitteln beobachtet wird. Die Herz-verbreiteten Dosierungsschemata gewählt. frequenz wird geringfügig gesenkt. Das Beide Studien waren als Doppelblindstudien Schlagvolumen bleibt unverändert. Die Nie-mit parallelen Gruppen angelegt. Das primä-

Studie Nr.:	Kontrolle (Dosis)	Patientenzahlen Carvedilol/Ver- gleichsmedikament	Dauer der Behandlung
060	Vera- pamil (120 mg t.i.d.)	126/122	12 Wochen
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 Wochen

statistisch signifikanten Unterschied zwi-

schnitt 114 % so wirksam war wie Vera-Dies galt auch für die Zeit bis zum Auftreten der Angina pectoris (TTA) und die ST-Strecken-Senkung (TST) im Tiefpunkt. Der Anstieg der TET betrug in allen Gruppen etwa 50 Sekunden; die Verbesserungen bei TTA und TST lagen bei etwa 30 Sekunden, was klinisch relevant ist.

In der Studie 060 zeigten die Messungen der 48-Stunden-Holter-Monitoring-Daten eine Verringerung der Anzahl und Dauer der ST-Strecken-Senkungen (stille Myokardischämie) in beiden Behandlungsgruppen. Carvedilol verringerte auch vorzeitige atriale und ventrikuläre Kontraktionen (PAC, PVC), Couplets und Läufe.

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

und eingeschränkter Nierenfunktion

und die Sterblichkeit durch Herzinsuffizienz oder die erste Krankenhauseinweisung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit leichter bis schen Studien mit einer großen Anzahl an Patienten (> 4000) mit milder bis mäßiger chronischer Niereninsuffizienz unterstützt eine Carvedilol Behandlung von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion mit oder ohne symptomatische Herzinsuffizienz um die Häufigkeit aller Ursachen von sowohl Mortalität als auch Herzinsuffizienz ähnlichen Ereignissen zu reduzieren.

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 lich, dass es für die TET bei den Talspiegeln der pädiatrischen Herzinsuffizienz, die sich im Blut nach 12 Wochen Therapie keinen jedoch hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ätiologie von der Erkrankung bei Erwachsenen unterscheidet. Während eine Reihe



studien zu dieser Erkrankung, einschließlich rende Wirkung. Die Konzentrationen der 3 Ältere Patienten Studien zu Herzinsuffizienz als Folge von aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Muskeldystrophie, über mögliche positive 10-mal geringer als die der Ausgangssub-Hypertoniepatienten wurde durch das Alter Wirkungen von Carvedilol berichteten, sind stanz. die Ergebnisse für die Wirksamkeit aus ran- Metaboliten von Carvedilol sind extrem domisierten kontrollierten Studien wider-starke Antioxidantien, welche eine 30- bis Kinder und Jugendliche sprüchlich und nicht schlüssig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

len Plasmakonzentration (C_{max}) von 21 mg/l schließen, dass verschiedene Cytochromrasch resorbiert. Nach der Einnahme unter-P450-Isoenzyme, einschließlich CYP2D6, liegt Carvedilol einem ausgeprägten First-CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 Pass-Metabolismus, der eine absolute CYP1A2, an den Oxidations- und Hydroxy-Bioverfügbarkeit von ca. 25 % bei männli- lierungsprozessen beteiligt sein können. chen Probanden ergibt. Carvedilol ist ein Studien mit Probanden und Patienten zeig-Racemat und das (S)-(-)-Enantiomer scheint ten, dass das (R)-Enantiomer überwiegend mit einer absoluten oralen Bioverfügbarkeit durch CYP2D6 und das (S)-Enantiomer von 15 % schneller abgebaut zu werden, als vorwiegend durch CYP2D6 und CYP2C9 das (R)-(+)-Enantiomer, das eine absolute metabolisiert wird. orale Bioverfügbarkeit von 31 % hat. Die maximale Plasmakonzentration von (R)-Genetischer Polymorphismus jenige von (S)-Carvedilol.

den bestätigt.

lierung von Debrisoquin sind die Plasma-kokinetischen Populationsstudien bestätigt, Carvedilol-Konzentrationen im Vergleich wobei andere Studien diese Beobachtungen niert, da es die Dialyse-Membran, wahrmit Personen, die Debrisoquin schnell meta- nicht bestätigten. Daraus wurde geschlossen, bolisieren, um das 2- bis 3-fache erhöht. dass der genetische CYP2D6 Polymorphis-Proteinbindung, nicht passieren kann. Nahrungsmittel haben keine Auswirkung mus eine eingeschränkte klinische Bedeuauf die Bioverfügbarkeit, Verweilzeit oder tung haben kann. die maximale Serumkonzentration, obwohl sich der Zeitpunkt des Erreichens der maxi- Elimination malen Plasmakonzentration verzögert.

Verteilung

Carvedilol ist sehr lipophil, es wird zu etwas als Metaboliten mit den Fäzes ausgeschie-95 % an Plasmaproteine gebunden. Das den. Nach einmaliger Einnahme werden nur zirka 2 l/kg und ist bei Patienten mit Leber- Metaboliten in den Urin ausgeschieden. Die zirrhose erhöht.

BiotransformationBeim Menschen Carvedilol in der Leber durch Oxidation und erreichte die Plasma-Clearance bei Probanallem biliär ausgeschieden werden. Ein ente-Eliminationshalbwertszeit einer 50-mgnachgewiesen.

Durch Demethylierung und Hydroxylierung halbwertszeit aus der Kapsel entspricht. am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboli-Nach der Einnahme ist die Clearance von ten mit β-blockierenden Wirkungen. In (S)-Carvedilol aus dem gesamten Körper ca. präklinischen Studien zeigte sich, dass diese doppelt so groß wie diejenige von (R)beim 4'-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13- Carvedilol. mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die 3 aktiven Besondere Bevölkerungsgruppen Metaboliten nur eine schwache vasodilatie-

Zwei der Hydroxycarbazol-80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Pharmakokinetische Studien am Menschen nen signifikant größer ist. Nach Einnahme einer 25 mg-Kapsel wird zeigten, dass der oxidative Metabolismus Carvedilol bei gesunden Probanden nach von Carvedilol stereoselektiv ist. Die Er-Eingeschränkte Leberfunktion etwa 1 ½ Stunden (tmax) mit einer maxima- gebnisse einer In-vitro-Studie ließen darauf In einer Studie mit Patienten mit Leberzir-

beim Menschen zeigten, dass CYP2D6 eine CYP2D6-Genotyps für die Pharmakokinetik Bei Patienten mit verlangsamter Hydroxy- des R- und S-Carvedilol wurde in pharma-

Nach einmaliger Einnahme von 50 mg Carvedilol werden ca. 60 % der Dosis in die Galle sezerniert und innerhalb von 11 Tagen Verteilungsvolumen liegt zwischen 1,5 und ca. 16 % in Form von Carvedilol oder seiner kant verändert wird. renale Ausscheidung von unverändertem 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Wirkstoff betrug weniger als 2 %. Nach inwird travenöser Infusion von 12,5 mg Carvedilol Konjugation fast vollständig zu einer Viel- den rund 600 ml/min, und die Eliminationszahl an Metaboliten umgewandelt, die vor halbwertszeit betrug ca. 2,5 Stunden. Die rohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren Kapsel betrug bei den gleichen Probanden fahren für den Menschen erkennen. 6,5 Stunden, was auch der Absorptions-

nicht signifikant beeinflusst.

Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass die gewichtsbezogene Clearance im Vergleich zu Erwachse-

rhose war die Bioverfügbarkeit von Carvedilol viermal höher, die maximale Plassowie makonzentration war fünfmal höher und das Verteilungsvolumen war dreimal höher als bei gesunden Personen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Carvedilol hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden wird, ist eine signifikante Akkumulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unwahrscheinlich.

Carvedilol ist etwa doppelt so hoch wie die- Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien Bei Patienten mit Hypertonie und Niereninsuffizienz verändern sich die AUC-Werte, In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Car-wichtige Rolle im Stoffwechsel von (R)-die Eliminationshalbwertszeit und die mavedilol ein Substrat des intestinalen P-|und (S)-Carvedilol spielt. Infolgedessen sind ximale Plasmakonzentration nicht signifi-Glykoprotein-Transporters ist. Die Rolle die Plasmakonzentrationen von (R)- und kant. Die renale Ausscheidung des unveränvon P-Glykoprotein bei der Verteilung von (S)-Carvedilol bei Langsam-Metabolisierern derten Wirkstoffs vermindert sich bei Pati-Carvedilol wurde auch in vivo bei Proban-erhöht. Die klinische Bedeutung des enten mit Niereninsuffizienz; die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch gering.

Carvedilol wird bei der Dialyse nicht elimischeinlich aufgrund der hohen Plasma-

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 signifi-

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 Ge-

Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Bei der Verabreichung großer Dosen von Carvedilol an trächtige Ratten (≥200 mg/kg = das ≥100-fache der höchsten Tagesdosis für den Menschen) wurden Nebenwirkungen hinsichtlich Trächtigkeit und Fruchtbarkeit beobachtet (Abnahme der Paarungshäufig-



keit, reduzierte Anzahl von Gelbkörpern und Carve TAD 12,5 mg Tabletten intrauteriner Implantationen).

Teratogenität

Es gibt keine Hinweise aus Tierstudien, dass Carvedilol teratogene Wirkungen hat.

Embryotoxizität

Das Wachstum und die körperliche Ent-ten wicklung des Fötus verzögerten sich bei ei- Es werden möglicherweise nicht alle Paner Dosis von ≥60 mg/kg (das ≥30-fache der ckungsgrößen in den Verkehr gebracht. höchsten Tagesdosis für den Menschen). Es kam zu Embryotoxizität (gestiegene Sterb- 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für lichkeit nach der Implantation des Embryos) die Beseitigung und sonstige Hinweise zur jedoch bei Ratten oder Kaninchen zu keinen Handhabung Deformationen bei Dosen von 200 mg/kg Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallbeziehungsweise 75 mg/kg (das 38-100-|material ist entsprechend den nationalen Anfache der höchsten Tagesdosis für den Men- forderungen zu beseitigen. schen). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist ungewiss. Darüber hinaus 7. INHABER DER ZULASSUNG haben Tierstudien gezeigt, dass Carvedilol TAD Pharma GmbH die Plazentaschranke überwindet. Daher Heinz-Lohmann-Straße 5 sollten die möglichen Folgen einer Alpha- 27472 Cuxhaven und Betablockade beim menschlichen Fötus und Neugeborenen ebenfalls berücksichtigt Tel.: (04721) 606-0 werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Wirkungen in nichtklinischen Studien nur 8. ZULASSUNGSNUMMERN bei Expositionen beobachtet wurden, die als Carve TAD 6,25 mg Tabletten ausreichend über der maximalen Exposition Zul.-Nr.: 58440.01.00 des Menschen liegend angesehen wurden, was auf eine geringe Relevanz für die klini- Carve TAD 12,5 mg Tabletten sche Anwendung hinweist (siehe Abschnitt|Zul.-Nr.: 58440.02.00 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose

Lactose-Monohydrat Povidon K25

Hochdisperses Siliciumdioxid

Crospovidon

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister (OPA/Al/PVC-Folie - Aluminiumfolie): In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses Carve TAD 6,25 mg Tabletten

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tablet-

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie -Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tablet-

Carve TAD 25 mg Tabletten

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tablet-

Fax: (04721) 606-333 email: info@tad.de

Carve TAD 25 mg Tabletten

Zul.-Nr.: 58440.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER

ZULASSUNG

24.06.2003/11.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.