

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carvedilol-CT 6,25 mg Tabletten
Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten
Carvedilol-CT 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 6,25 mg, 12,5 mg oder 25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 89 mg/86 mg/171 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

6,25 mg Tabletten

weiße, bikonvexe, kapselförmige Tablette mit einer Bruchkerbe und der Prägung „C“ und „2“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

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-CT Tabletten steht in 3 Wirkstärken zur Verfügung: 6,25 mg, 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 einmalige 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.

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 Auswurf-fraction 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. Nie-

renfunktion, 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.

Niereninsuffizienz

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.

Mittelschwere Leberfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

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).

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 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.

Carvedilol-CT 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten

– Bronchospasmus oder Asthma in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische kongestive Herzinsuffizienz

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 Dosistitration 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.

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.

Labile oder sekundäre Hypertonie

Da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte Carvedilol bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie nicht angewendet werden.

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 chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Neigung zu Bronchospasmen, die nicht unter oraler oder inhalativer Medikation stehen, sollte Carvedilol mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken einer Anwendung überwiegt.

Bei Patienten mit einer Neigung zu bronchospastischen Reaktionen kann es infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes zu Dyspnoe kommen. Zu Behandlungsbeginn und während der Doseinstellung von Carvedilol sollten die Patienten engmaschig überwacht werden. Die Carvedilol-Dosis muss beim Auftreten von Bronchospasmen reduziert werden.

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. Bei Patienten, die an Diabetes und chronischer Herzinsuffizienz leiden, kann die Anwendung von Carvedilol gelegentlich mit einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung verbunden sein.

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 Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud-Syndrom) mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen kann.

Thyreotoxikose

Carvedilol kann die Symptome einer Thyreotoxikose 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.

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 sollte 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. Die Carvedilolbehandlung bei Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina sollte jedoch mit der entsprechenden Vorsicht durchgeführt werden.

Kontaktlinsen

Träger von Kontaktlinsen sollten die Möglichkeit einer verminderten Tränensekretion bedenken.

Debrisoquin Metabolismus

Patienten, von denen bekannt ist, dass sie Debrisoquin schlecht metabolisieren, sollten bei Therapiebeginn engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Entzugerscheinungen

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-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-Isoenzyms können sowohl den systemischen als auch den prä-systemischen 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.

Herzglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Digoxin oder Digitoxin kommt es zu einer Erhöhung der

Glykosid-Plasmaspiegel um ca. 15 % 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. 70 %, höchstwahrscheinlich durch Induktion des P-Glykoproteins, was zu einer Erniedrigung der intestinalen Absorption von Carvedilol führt.

Ciclosporin: 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.

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.

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 engma-

schig 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.

Verapamil, Diltiazem, 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-II- oder -IC-Antiarrhythmika besteht die Gefahr eines Herzversagens.

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.

Kalziumkanalblocker (siehe Abschnitt 4.4): Vereinzelt Fälle von Erregungsleitungsstörungen (selten mit einer Störung der Hämodynamik) wurden berichtet, wenn Carvedilol und Diltiazem angewendet wurden. Wie bei anderen β -Blockern sollten EKG und Blutdruck überwacht werden, wenn Carvedilol zusammen mit Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oral verabreicht wird. Die Anwendung von Dihydropyridinen und Carvedilol sollte unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da über Herzinsuffizienz und schwere Hypotonie berichtet wurde.

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, gefäßweiternden 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: Die gleichzeitige Verabreichung von NSARs und β -Blockern kann zu einem Blutdruckanstieg und einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen.

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 bezüglich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, Entwicklung des Embryos/Fetus, Entbindung und postnatale Entwicklung sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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

β -Blocker vermindern die Plazentaperfusion, wodurch es zu einem intrauterinen Fruchttod sowie zu Frühgeburten bzw. Unreife bei Neugeborenen kommen kann. Außerdem können sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen. Tierexperimentelle Studien erbrachten keine substantiellen Hinweise auf teratogene Wirkungen von Carvedilol (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Carvedilol oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Carvedilol in die Muttermilch des Menschen ausgeschieden wird. Daher sollten Mütter während einer Behandlung mit Carvedilol nicht stillen.

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Carvedilol-CT 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nicht dosisabhängig, mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörung und Bradykardie.

(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).

Siehe Tabelle

(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 Blutzuckergegenregulation gehemmt wird. Carvedilol kann Harninkontinenz bei Frauen verursachen, was nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist.

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.

| Systemorganklassen | 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 ($< 1/10.000$) |
|---|--------------------------------|--|--|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Bronchitis, Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion | | | |
| Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie | | Thrombozytopenie | Leukopenie |
| Erkrankung des Immunsystems | | | | | Überempfindlichkeit (allergische Reaktion) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Verschlechterung der Blut-Glukose-Einstellung (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bereits bestehendem Diabetes | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depression, depressive Verstimmung | Schlafstörungen, Verwirrung | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel, Kopfschmerzen | | Präsynkope, Synkope, Parästhesie | | |
| Augenerkrankungen | | Sehstörungen, verminderte Tränensekretion (trockene Augen), Augenreizung | | | |
| Herzerkrankungen | Herzinsuffizienz | Bradykardie, Ödeme, 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) | | | |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklassen | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|--|-------------------------|---|--|--------------------------------------|--|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe, Lungen- ödem, Asthma prädisponierten Patienten | | Verstopfte Nase | |
| Erkrankung des Gastrointestinaltrakts | | Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspep- sie, Bauchschmerzen | | Mundtrockenheit | |
| Leber- und Gallen- erkrankung | | | | | Anstieg von Alanina- minotransferase (ALAT), Aspartatami- notransferase (ASAT) und Gammagluta- myltransferase (GGT) |
| Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Derma- titis, Urtikaria, Pruri- tus, psoriasiforme und lichenplanus- ähnliche Hautläsio- nen und verstärktes Schwitzen), Alopezie | | Schwere Haut- reaktionen (z. B. Ery- thema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekro- lyse) |
| Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen | | Schmerzen in den Extremitäten | | | |
| Erkrankung der Nieren und Harnwege | | Niereninsuffizienz und Nierenfunktions- störungen bei Patien- ten mit generalisier- ten Gefäßkrankheiten und/oder einge- schränkter Nieren- funktion, Miktions- störungen | | | Harninkontinenz bei Frauen |
| Erkrankung der Ge- schlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Erektile Dysfunktion | | |
| Allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie (Müdigkeit) | Schmerzen | | | |

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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

Behandlung

Zusätzlich zur generellen unterstützenden Behandlung müssen die Vitalfunktionen überwacht und korrigiert werden, falls erforderlich unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Atropin kann zur Behandlung bei ausgeprägter Bradykardie verwendet werden, während zur Unterstützung der ventrikulären Funktion intravenöses Glukagon oder Sympathomimetika (Dobutamin, Isoprenalin) empfohlen werden. Falls eine positive inotrope Wirkung erforderlich ist, soll die Gabe von Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE) in Erwägung werden. Sofern eine periphere Vasodilatation das Bild der Überdosierung

dominiert, soll dem Patienten Norfenephrin oder Noradrenalin verabreicht werden. Der Kreislauf des Patienten muss fortwährend überwacht werden. Im Fall einer Bradykardie, die auf Pharmakotherapie nicht anspricht, sollte eine Schrittmacher-Therapie eingeleitet werden.

Zur Behandlung von Bronchospasmen sollten dem Patienten β -Sympathomimetika (als Aerosol oder intravenös) oder Aminophyllin intravenös durch langsame Injektion oder Infusion verabreicht werden. Im Fall von Krampfanfällen wird eine langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.

Carvedilol ist stark an Proteine gebunden. Daher kann es nicht durch Dialyse entfernt werden.

In Fällen einer starken Überdosierung mit Schocksymptomen ist die unterstützende Behandlung über einen ausreichend langen Zeitraum durchzuführen, d. h. solange, bis sich der Patient stabilisiert, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit

und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tiefen Kompartimenten zu rechnen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Blocker, ATC-Code: C07AG02
Carvedilol ist ein vasodilatatorischer nicht-selektiver β -Blocker, der den peripheren Gefäßwiderstand durch selektive α_1 -Rezeptorenblockade senkt und das Renin-Angiotensin-System durch nicht-selektive β -Blockade unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität ist vermindert und eine Flüssigkeitsretention selten.

Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Wie Propranolol hat es membranstabilisierende Eigenschaften.

Carvedilol ist ein Racemat aus 2 Stereoisomeren. In Tiermodellen zeigten beide Enantiomere die Aktivität eines α -Blockers. Die nicht-selektive β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren-

Carvedilol-CT 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten

blockade ist hauptsächlich dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seinen Metaboliten wurden in tierexperimentellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien sowie *in vitro* bei einer Reihe humaner Zelltypen nachgewiesen.

Bei Hypertonikern geht die Blutdrucksenkung nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung des peripheren Widerstandes einher, wie dies bei reinen β -Blockern zu beobachten ist. Die Herzfrequenz wird geringfügig gesenkt. Das Schlagvolumen bleibt unverändert. Die renale Durchblutung und die Nierenfunktion bleiben ebenso wie die periphere Durchblutung im normalen Bereich. Daher werden kalte Extremitäten, die häufig bei der Anwendung von β -Blockern beobachtet werden, selten gesehen. Bei Hypertonikern erhöht Carvedilol die Plasmakonzentration von Norepinephrin.

Bei langfristiger Behandlung von Patienten mit Angina pectoris wurde beobachtet, dass Carvedilol eine antiischämische Wirkung hat und Schmerzen lindert. Hämodynamische Studien haben gezeigt, dass Carvedilol die ventrikuläre Vor- und Nachlast verringert. Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz oder dekompensierter Herzinsuffizienz hat Carvedilol eine günstige Wirkung auf Hämodynamik, linksventrikuläre Auswurfaktion und Herzgröße.

Carvedilol hat keinen negativen Einfluss auf das Serumlipidprofil oder die Elektrolyte. Das Verhältnis von HDL (High-Density-Lipoproteine) zu LDL (Low-Density-Lipoproteine) bleibt normal.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Beschreibung: Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Carvedilol beträgt etwa 25 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Zwischen der Dosis und den Plasmakonzentrationen besteht eine lineare Beziehung. Bei Patienten mit langsamer Hydroxylierung von Debrisoquin sind die Plasmakonzentrationen von Carvedilol im Vergleich zu schnellen Debrisoquin-Metabolisierern um das bis zu 2–3Fache erhöht. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, aber die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist verzögert. Carvedilol ist eine stark lipophile Substanz. Etwa 98 % bis 99 % von Carvedilol sind an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 2 l/kg. Der First-pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe ungefähr 60–75 %.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol liegt im Bereich von 6–10 Stunden. Die Plasma-Clearance beträgt etwa 590 ml/min. Die Elimination erfolgt hauptsächlich biliär. Der primäre Ausscheidungsweg sind die Faeces. Ein kleinerer Teil wird in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden.

Carvedilol wird umfassend zu verschiedenen Metaboliten abgebaut, die hauptsächlich in die Galle ausgeschieden werden. Carvedilol wird in der Leber hauptsächlich durch Oxidation am aromatischen Ring und

Glukuronidierung metabolisiert. Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring führen zu 3 aktiven Metaboliten mit β -blockierender Wirkung. Im Vergleich zu Carvedilol haben diese 3 aktiven Metaboliten eine schwache vasodilatatorische Wirkung. Auf Basis von präklinischen Studien hat der 4'-Hydroxyphenolmetabolit eine 13-mal stärkere β -blockierende Aktivität als Carvedilol. Die Konzentrationen des Metaboliten sind beim Menschen jedoch etwa 10-mal geringer als die von Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazolmetaboliten von Carvedilol sind stark wirksame Antioxidanzien, die 30–80-mal wirksamer sind als Carvedilol.

Eigenschaften beim Patienten: Die Pharmakokinetik von Carvedilol wird durch das Alter beeinflusst. Die Plasmaspiegel von Carvedilol sind bei älteren Patienten etwa 50 % höher als bei jungen Probanden. In einer Studie mit Patienten mit Leberzirrhose waren die Bioverfügbarkeit von Carvedilol 4-mal höher, die maximale Plasmakonzentration 5-mal höher und das Verteilungsvolumen 3-mal höher als bei gesunden Probanden. Bei einigen Hypertonikern mit mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 20–30 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) Niereninsuffizienz wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um etwa 40–55 % erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Diese Ergebnisse zeigten jedoch eine große Schwankungsbreite.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carvedilol war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Embryo-/fetotoxische Wirkungen traten bei Kaninchen bei Dosierungen auf, die nicht toxisch für das Muttertier waren.

Standard-In-vitro- und In-vivo-Tests ergaben für Carvedilol keinerlei relevantes mutagenes oder karzinogenes Potenzial.

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)
6.25 mg:
18 Monate
12,5 mg und 25 mg:
2 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung (PVC/PVdC-Aluminium)
6.25 mg:
In der Originalverpackung aufbewahren,

um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

12,5 mg und 25 mg:

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-CT 6,25 mg Tabletten:
Packungen mit 28 und 100 Tabletten

Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten:
Packungen mit 28, 50 und 100 Tabletten

Carvedilol-CT 25 mg Tabletten:
Packungen mit 28, 50 und 100 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-CT 6,25 mg Tabletten
74750.00.00

Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten
74751.00.00

Carvedilol-CT 25 mg Tabletten
74752.00.00

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

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten

Für **Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten** wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zu Dilatrend 12,5 mg durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

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

| | Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten (MW ± SD) | Dilatrend 12,5 mg (MW ± SD) |
|---------------------------------|---|--------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 42,66 ± 20,23 | 43,97 ± 26,16 |
| t_{max} [h] | 1,03 | 0,86 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml] | 164,03 ± 116,00 | 170,49 ± 139,49 |
| AUC_{0-t} [ng × h/ml] | 156,32 ± 114,57 | 159,01 ± 137,41 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt $t = \infty$

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt t

MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten** im Vergleich zu Dilatrend 12,5 mg beträgt 98,1 % (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.

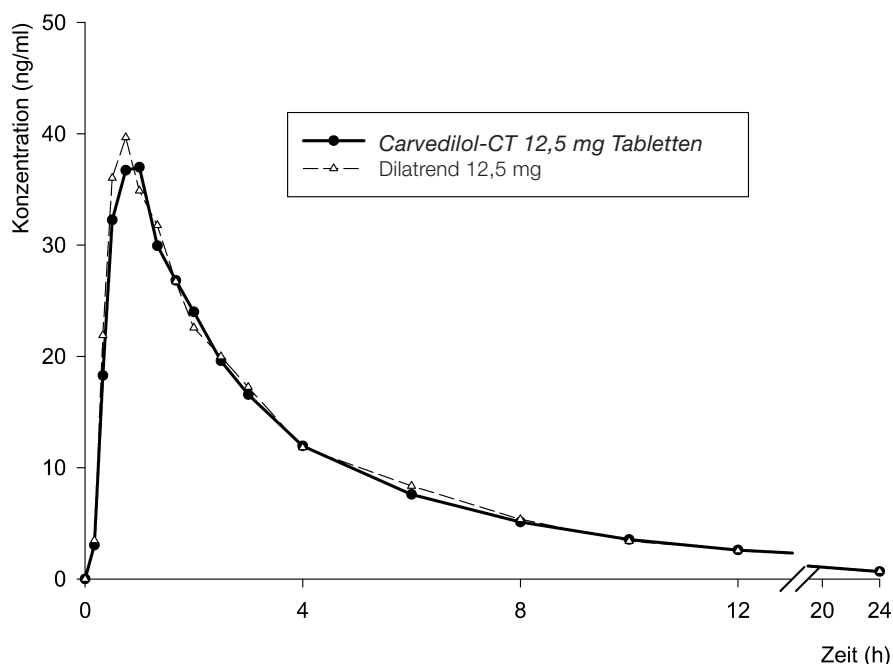


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Carvedilol nach Einmalgabe von 1 Tablette **Carvedilol-CT 12,5 mg Tabletten** bzw. Dilatrend 12,5 mg.