



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Carvedigamma® 3,125 mg Filmtabletten**  
**Carvedigamma® 6,25 mg Filmtabletten**  
**Carvedigamma® 12,5 mg Filmtabletten**  
**Carvedigamma® 25 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg bzw. 25 mg Carvedilol.  
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung Lactose-Monohydrat

**Carvedigamma® 3,125 mg Filmtabletten**  
 11,9 mg Lactose/Tablette

**Carvedigamma® 6,25 mg Filmtabletten**  
 23,8 mg Lactose/Tablette

**Carvedigamma® 12,5 mg Filmtabletten**  
 47,5 mg Lactose/Tablette

**Carvedigamma® 25 mg Filmtabletten**  
 95 mg Lactose/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**3,125 mg Filmtabletten:**  
 weiß, oval, mit beidseitig glatter Oberfläche.

**6,25 mg Filmtabletten:**  
 weiß, oval, mit aufgeprägter Markierung „6,25“ auf einer Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

**12,5 mg Filmtabletten:**  
 weiß, oval, mit beidseitig sichtbarer Bruchrille und aufgeprägter Markierung „12,5“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**25 mg Filmtabletten:**  
 weiß, oval, mit beidseitig sichtbarer Bruchrille und aufgeprägter Markierung „25“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie  
 Chronisch stabile Angina pectoris  
 Zusatzbehandlung bei mäßiger bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carvedilol ist in 4 Stärken erhältlich:  
 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg und 25 mg.

#### Essentielle Hypertonie.

Carvedilol kann zur Behandlung der Hypertonie alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, insbesondere Thiazid-Diuretika, angewendet werden. Eine einmal tägliche Dosierung wird empfohlen, die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt jedoch 25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 50 mg.

Erwachsene: Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 12,5 mg für zwei Tage. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg/Tag fortgesetzt. Die Dosis kann gegebenenfalls schrittweise in Intervallen von zwei Wochen oder in größeren Abständen weiter erhöht werden.

Ältere Patienten: Bei Hypertonie beträgt die empfohlene Initialdosis einmal täglich 12,5 mg. Diese Dosis kann auch für die Weiterbehandlung ausreichend sein. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis jedoch schrittweise in Intervallen von zwei Wochen oder in größeren Abständen erhöht werden.

#### Chronisch stabile Angina pectoris.

Erwachsene: Die empfohlene Initialdosis beträgt zweimal täglich 12,5 mg für zwei Tage. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von zweimal täglich 25 mg fortgesetzt. Die Dosis kann gegebenenfalls schrittweise in Intervallen von zwei Wochen oder in größeren Abständen weiter erhöht werden. Die empfohlene Tageshöchstosis beträgt 100 mg, verteilt auf zwei Dosen (zweimal tägliche Gabe).

Ältere Patienten: Die empfohlene Initialdosis beträgt zweimal täglich 12,5 mg für 2 Tage. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von zweimal täglich 25 mg fortgesetzt, welche auch die empfohlene Tageshöchstosis ist.

#### Herzinsuffizienz.

Behandlung einer mäßigen bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Änderung der NYHA-Klasse, keine Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn eingestellt worden sein. Außerdem sollte der Patient eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen, die Herzfrequenz sollte > 50 Schläge pro Minute betragen und der systolische Blutdruck > 85 mm Hg (siehe 4.3 „Gegenanzeigen“).

Die Initialdosis beträgt zweimal täglich 3,125 mg für zwei Wochen. Wenn die Initialdosis gut vertragen wird, kann die Carvedilol-Dosis in Intervallen von zwei Wochen oder in größeren Abständen zuerst auf zweimal täglich 6,25 mg, dann auf zweimal täglich 12,5 mg und danach auf zweimal täglich 25 mg erhöht werden. Es wird empfohlen, die höchste vom Patienten tolerierte Dosis anzustreben.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt zweimal täglich 25 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 85 kg und zweimal täglich 50 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 85 kg, vorausgesetzt, dass keine schwere Herzinsuffizienz vorliegt. Eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich 50 mg sollte sorgfältig unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Zu Therapiebeginn oder aufgrund einer Dosiserhöhung kann eine vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz auftreten, insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder hochdosierter Diuretika-Therapie. Dies erfordert üblicherweise keinen Abbruch der Behandlung, die Dosis sollte jedoch nicht erhöht werden. Nach Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung sollte der Patient von einem Internisten/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Erhöhung der Dosis sollte eine Untersuchung im Hinblick auf po-

tentielle Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Symptome einer übermäßigen Vasodilatation (z.B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus) stattfinden. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsretention wird durch eine Erhöhung der Diuretika-Dosis behandelt; die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, bis der klinische Zustand des Patienten stabil ist. Bei Bradykardie oder Verzögerung der AV-Überleitung sollte zuerst der Digoxinspiegel überprüft werden. Eine Reduktion der Carvedilol-Dosis oder vorübergehendes Absetzen der Behandlung kann gelegentlich notwendig sein. Auch in diesen Fällen kann die Einstellung der Carvedilol-Dosis häufig erfolgreich fortgesetzt werden.

Falls die Carvedilol-Therapie länger als zwei Wochen unterbrochen wurde, sollte sie mit zweimal täglich 3,125 mg wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise Erhöhung – gemäß obiger Empfehlungen – erfolgen.

#### Niereninsuffizienz.

Die Dosierung muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden, es gibt jedoch aufgrund der pharmakokinetischen Parameter keine Hinweise darauf, dass eine Dosisanpassung von Carvedilol bei Patienten mit Niereninsuffizienz erforderlich ist.

#### Mäßige Leberfunktionsstörung.

Eine Anpassung der Dosis kann erforderlich sein.

#### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre).

Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Carvedilol vor.

#### Ältere Patienten.

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

Wie bei anderen Betablockern und insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollte Carvedilol schrittweise abgesetzt werden (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Art der Anwendung.

Die Einnahme der Tabletten kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Es wird jedoch herzinsuffizienten Patienten empfohlen, die Tabletten mit Nahrung zu sich zu nehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie vermindert wird.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz, die intravenöse inotrope Behandlung erfordert
- Klinisch signifikante Leberfunktionsstörungen.
- Bronchospasmus oder Asthma in der Vorgeschichte AV-Block II. oder III. Grades (außer bei Patienten mit einem permanentem Schrittmacher)



- Schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute).
- Kardiogener Schock.
- Sinusknotensyndrom (einschließlich sinuatrialer Block).
- Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mm Hg).
- Metabolische Azidose.

#### 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 mm Hg), ischämischer Herzkrankheit und generalisierter Gefäßerkrankung und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde unter der Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion 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.

##### 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 Risikoeiner 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 gleichzeitig an Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz leiden, kann die Anwendung von Carvedilol gelegentlich mit einer Verschlechterung der Blutzucker-Einstellung verbunden sein. Deshalb müssen Diabetiker, die Carvedilol erhalten, mittels regelmäßiger Blutzucker-Kontrollen und gegebenenfalls Einstellung der Antidiabetika-Medikation engmaschig überwacht werden (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

##### Bradykardie

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

##### Gleichzeitige Anwendung mit Calcium-Kanalblockern

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol mit Calcium-Kanalblockern vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder mit anderen Antiarrhythmika, insbesondere Amiodaron, müssen Blutdruck und EKG des Patienten sorgfältig überwacht werden. Eine gleichzeitige intravenöse Anwendung sollte vermieden werden (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Eine gleichzeitige Anwendung mit Cimetidin sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da die Wirkungen von Carvedilol verstärkt werden können (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

##### Kontaktlinsen

Kontaktlinsenträger sollten auf die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses hingewiesen werden.

##### Überempfindlichkeit

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

##### Psoriasis

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

##### Periphere Gefäßerkrankungen

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

##### Raynaud-Syndrom

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Durchbluterkrankungen (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.

##### Debrisoquin Metabolismus

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

##### Labile oder sekundäre Hypertonie

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

##### Herzblock I. Grades

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

##### Anästhesie und größere Operationen

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

##### Phäochromozytom

Bei Patienten mit Phäochromozytom sollte zu Beginn eine Behandlung mit  $\alpha$ -Blockern begonnen werden bevor Betablocker eingesetzt werden. Obwohl Carvedilol sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -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  $\beta$ -blockierenden Aktivität können bei Patienten mit einer Prinzmetal-Angina Brustschmerzen hervorrufen. Klinische Erfahrungen mit Carvedilol bei diesen Patienten liegen nicht vor, obschon die  $\alpha$ -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.

##### Entzugerscheinungen

Wie andere Betablocker sollte Carvedilol nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Die Carvedilol-Therapie muss innerhalb von zwei Wochen schrittweise abgesetzt werden, z. B. durch Reduktion der Tagesdosis alle drei Tage auf die Hälfte. Gleichzeitig sollte gegebenenfalls eine Substitutionstherapie eingeleitet werden, um eine Verschlechterung einer Angina pectoris zu verhindern.

##### Dopingkontrollen

Die Anwendung von Carvedigamma® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Carvedigamma® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

##### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen vererbaren Problemen einer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Medikament 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-Isoenzymen können sowohl den systemischen als auch den präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, sodass die Plasmakonzentration des R- und S-Isomers von Carvedilol vermindert oder erhöht sein kann. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin und Barbiturate) oder hemmen (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet, Bupropion, Amiodaron oder Fluconazol), müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol engmaschig überwacht werden, da die Serumkonzentrationen von Carvedilol durch Enzyminduktoren verringert und durch Enzymhemmer erhöht sein können. Einige Beispiele, welche bei Patienten oder gesunden Personen beobachtet wurden, sind wie folgt angeführt; die Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

**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 Digoxin-Plasmakonzentrationen wird bei Beginn, nach Absetzen der Therapie oder bei einer Dosisanpassung von Carvedilol empfohlen.

**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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -blockierender Wirkung sowie Katecholamin beeinflussende Arzneimittel verabreicht werden (z.B. Reserpin, Guanethidin, Methyl dopa, Guanfacin und Monoaminoxidase-Hemmer) sind engmaschig auf die Anzeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie zu überwachen.

**Digoxin.** Die gleichzeitige Verabreichung von Betablockern 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 des EKGs und Blutdrucks 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 Betablocker über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern berichtet. Bei gleichzeitiger intravenöser Therapie mit Klasse-Ia- oder Ic-Antiarrhythmika besteht die Gefahr eines Herzversagens.

**Clonidin.** Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Arzneimitteln mit  $\beta$ -blockierender Wirkung kann zu einer Verstärkung des Blutdruck- und Herzfrequenzsenkenden Effekts führen. Bei Abbruch einer Kombinationsbehandlung mit Carvedilol und 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 Betablockern 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  $\beta$ -blockierenden Eigenschaften kann Carvedilol die Wirkungen von anderen gleichzeitig verabreichten Antihypertonika (z.B.  $\alpha_1$ -Rezeptor-Antagonisten) und von Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen, wie z.B. Barbiturate, Phentiazine, trizyklische Antidepressiva, gefäßerweiternden Arzneimitteln und Alkohol, verstärken.

**Anästhetika.** Bei einer Anästhesie ist auf potentielle negativ inotrope und blutdrucksenkende Wechselwirkungen zwischen Carvedilol und Anästhetika zu achten.

**NSARs.** Die gleichzeitige Verabreichung von NSARs und Betablockern 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 alpha-mimetischen und beta-mimetischen Wirkungen.** Risiko einer Hypertonie und überschießenden Bradykardie.

**$\beta$ -agonistische Bronchodilatoren.** Nicht-selektive  $\beta$ -Rezeptorenblocker vermindern die bronchodilatorische Wirkung von  $\beta$ -agonistischen Bronchodilatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

**Ergotamin.** Zunahme der Gefäßverengung.

**Muskelrelaxanzien.** Neuromuskulärer Block verstärkt.

#### 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.

Betablocker vermindern die Plazentaperfusion, wodurch es zum intrauterinen Fruchttod sowie zu Frühgeburten bzw. Unreife bei





Neugeborenen kommen kann. Außerdem können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen auftreten (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie, Atemdepression und Hypothermie). Es besteht für das Neugeborene in der postnatalen Periode ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen. Tierexperimentelle Studien brachten 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 der 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 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 im 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 ( $< 1/10.000$ )

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  $\beta$ -Rezeptorenblocker bewirken, dass ein latenter Diabetes sich manifestiert, ein schon bestehender Diabetes sich verschlechtert und die Blutzuckerregulation gehemmt wird.

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

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

#### 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) erwogen 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 Schrittmachtherapie eingeleitet werden.

Carvedilol ist stark an Proteine gebunden. Daher kann es nicht mittels Dialyse eliminiert werden.

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			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Thrombozytopenie	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Verschlechterung der Blut-Glukose-Einstellung (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bereits bestehendem Diabetes			

Fortsetzung Tabelle 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)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, depressive Verstimmung	Schlafstörungen		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, Kopfschmerzen		Präsynkope, Synkope, Parästhesie		
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen, verminderte Tränensekretion (trockene Augen), Augenreizung			
<b>Herzerkrankungen</b>	Herzinsuffizienz	Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung	Atrioventrikulärer Block, Angina Pectoris		
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen, (Kältegefühl in den Extremitäten, periphere Gefäßerkrankung, Verschlechterung der Symptome bei Patienten mit Claudicatio intermittens bzw. Raynaud-Syndrom)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe, Lungenödem, Asthma prädisponierten Patienten		Verstopfte Nase	
<b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen			
<b>Leber- und Gallenerkrankung</b>					Anstieg von Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)
<b>Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriasiforme und lichenplanusähnliche Hautläsionen und verstärktes Schwitzen), Alopezie		Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Schmerzen in den Extremitäten			
<b>Erkrankung der Nieren und Harnwege</b>		Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit generalisierten Gefäßkrankheiten und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, Miktionsstörungen			Harninkontinenz bei Frauen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Erektile Dysfunktion		
<b>Allgemeine Erkrankung und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie (Müdigkeit)	Schmerzen			



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 Betablocker  
ATC-Code: C07AG02

Carvedilol ist ein vasodilatierender nicht-selektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand aufgrund einer selektiven  $\alpha_1$ -Rezeptorenblockade reduziert und das Renin-Angiotensin-System aufgrund der nicht-selektiven Betablockade unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität ist vermindert und eine Flüssigkeitsretention tritt selten auf.

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

Carvedilol ist ein Razemat aus zwei Stereoisomeren. Im Tiermodell zeigten beide Enantiomere  $\alpha_1$ -blockierende Aktivität. Die nicht-selektive  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Adrenozeptorblockade ist hauptsächlich dem S (-)-Enantiomer zuzuschreiben.

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seiner Metaboliten wurden in *in vitro*- und *in vivo*-Experimenten im Tiermodell und *in vitro* in einer Reihe von menschlichen Zelltypen demonstriert.

Bei hypertonen Patienten wird die Blutdrucksenkung nicht von einer gleichzeitigen Erhöhung des peripheren Widerstandes begleitet, wie dies bei reinen Betablockern beobachtet wurde. Die Herzfrequenz wird geringfügig gesenkt. Das Herzschlagvolumen bleibt unverändert. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben ebenso wie der periphere Blutfluss im normalen Bereich; daher tritt ein bei Betablockern oft beobachtetes Kältegefühl in den Gliedmaßen nur selten auf. Bei Hypertonikern erhöht Carvedilol die Plasmakonzentration von Norepinephrin.

In der Langzeitbehandlung von Patienten mit Angina zeigte Carvedilol antiischämische und antianginöse Effekte. Hämodynamische Studien zeigten eine Verringerung der ventrikulären Vor- und Nachlast. Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Stauungsherzinsuffizienz bewirkt Carvedilol günstige Effekte auf hämodynamische Parameter sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Dimensionen.

Carvedilol hat weder eine negative Auswirkung auf die Serumlipidspiegel noch auf Elektrolyte. Das Verhältnis von HDL (high-density Lipoproteine) und LDL (low-density Lipoproteine) bleibt normal.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Carvedilol beträgt etwa 25 %. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 1 Stunde nach der Gabe erreicht. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen Dosis und Plasmaspiegel. Bei Patienten, die eine langsame Hydroxylierung von Debrisoquin aufweisen, erhöhten sich die Plasmakonzentrationen von Carvedilol auf das 2–3fache im Vergleich zu schnellen Verstoffwechslern von Debrisoquin. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, nur die maximalen Plasmaspiegel werden verzögert erreicht.

#### Verteilung

Carvedilol ist eine sehr lipophile Verbindung. Es wird zu etwa 98 bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 2 l/kg.

#### Biotransformation

Der First-pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe etwa 60 bis 75 %.

#### Elimination

Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit von Carvedilol beträgt etwa 6 bis 10 Stunden. Die Plasmaclearance liegt bei etwa 590 ml/min. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär. Die Hauptausscheidung von Carvedilol erfolgt über die Faeces. Ein geringer Anteil wird in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden.

Carvedilol wird in hohem Ausmaß zu verschiedenen Metaboliten abgebaut, die hauptsächlich biliär eliminiert werden. Carvedilol wird in der Leber vornehmlich durch Oxidierung des aromatischen Ringes und Glukuronidierung metabolisiert. Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen drei aktive Metaboliten mit betablockierenden Wirkungen. Im Vergleich zu Carvedilol haben diese drei aktiven Metaboliten eine schwache vasodilatierende Wirkung. Aus präklinischen Studien geht hervor, dass der 4'-Hydroxyphenol-Metabolit eine 13fach höhere betablockierende Wirkung hat als Carvedilol. Die Konzentrationen des Metaboliten im Menschen sind jedoch etwa 10fach niedriger als die von Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten sind hochwirksame Antioxidantien mit einer 30–80fach höheren Wirkung als Carvedilol.

#### Eigenschaften bei Patienten

Die Pharmakokinetik von Carvedilol wird vom Alter beeinflusst; die Carvedilol-Plasmaspiegel sind bei älteren Patienten etwa um 50 % höher als bei jungen Patienten. In einer Studie mit Patienten mit Leberzirrhose war die Bioverfügbarkeit von Carvedilol 4fach und die Plasmaspiegel 5fach sowie das Verteilungsvolumen dreifach höher als bei Lebergesunden. Bei einigen Hypertonikern mit mäßiger (Kreatininclearance 20–30 ml/min) oder schwerer (Kreatininclearance < 20 ml/min) Niereninsuffizienz wurde im Vergleich zu Nierengesunden ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Carvedilol von etwa 40–55 % beobachtet. Die Ergebnisse variierten jedoch sehr stark.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Ratten und Mäusen zeigten mit Dosen von 75 mg/kg und 200 mg/kg (das 38–100fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen) kein karzinogenes Potential von Carvedilol.

*In vitro*- oder *in vivo*-Studien zeigten kein mutagenes Potential von Carvedilol.

Nach Gabe hoher Dosen Carvedilol an trächtige Ratten ( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq$  das 100fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen) wurden unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft und Fertilität beobachtet. Bei Dosen  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq$  das 30fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen) waren körperliches Wachstum und Entwicklung der Feten verzögert. Embryotoxizität (erhöhte Sterblichkeit nach Implantation des Embryos) trat auf, es kam jedoch zu keinen Missbildungen bei Ratten oder Kaninchen bei Dosen von 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg (das 38–100fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Crospovidon  
Povidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Triethylcitrat  
Macrogol  
Polydextrose

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/Aluminium Blister  
3 Jahre  
HDPE Flaschen  
2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!  
Nicht über 30 °C lagern!

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikflaschen (HDPE) oder Blisterpackungen (PVC/Alu)  
Packungsgrößen: 20, 30, 50, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG****Wörwag Pharma GmbH & Co. KG**

Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Deutschland  
Tel.: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-27  
e-mail: info@woerwagpharma.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Carvedigamma® 3,125 mg Filmtabletten  
58638.00.00

Carvedigamma® 6,25 mg Filmtabletten  
58638.01.00

Carvedigamma® 12,5 mg Filmtabletten  
58638.02.00

Carvedigamma® 25 mg Filmtabletten  
58638.03.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27. Januar 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
04. April 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2014

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt