Carvedilol +pharma 12,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

6,25 mg Filmtabletten: weiß, oval, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „6,25“ auf der anderen Seite.

12,5 mg Filmtabletten: weiß, oval, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „12,5“ auf der anderen Seite.

25 mg Filmtabletten: weiß, oval, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „25“ auf der anderen Seite.

Die 6,25 mg, 12,5 mg und 25 mg Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Zusatzbehandlung einer mittelschweren bis schweren stabilen Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carvedilol +pharma ist in 3 Stärken erhältlich: 6,25 mg, 12,5 mg und 25 mg

Essenzielle 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 Anfangsdosis 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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 12,5 mg für 2 Tage. 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 Anfangsdosis 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 Tageshöchstdosis beträgt 100 mg, verteilt auf zwei Dosen (zweimal täglich 50 mg).

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 12,5 mg für zwei Tage. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von zweimal täglich 25 mg fortgesetzt, welche auch die empfohlene Tageshöchstdosis ist.

Herzinsuffizienz

Behandlung einer mäßigen bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatatoren. 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 Abschnitt 4.3).

Die Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 3,125 mg für zwei Wochen. Wenn diese 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 hoch dosierter 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 Arzt/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Erhöhung der Dosis sollte eine Untersuchung im Hinblick auf potenzielle Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Symptome einer übermäßigen Vasodilatation (z.B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus) erfolgen. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine 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 Auftreten einer Bradykardie oder bei einer Verzögerung der AV-Überleitung sollte zuerst der Digoxinspiegel überwacht werden. Es kann gelegentlich notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend ganz abzusetzen. Sogar in diesen Fällen ist oft eine Weiterführung der Dosisanpassung möglich.
Falls die Carvedilol-Therapie länger als zwei Wochen unterbrochen wurde, sollte sie mit zweimal täglich 3,125 mg wieder aufgenommen werden und schrittweise den o.g. Empfehlungen entsprechend erhöht werden.

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.

Mittelschwere Leberfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosis kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten reagieren möglicherweise auf die Carvedilol-Wirkungen empfindlicher und sollten sorgfältiger überwacht werden.
Wie andere Betablocker sollte Carvedilol insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Einnahme muss nicht mit den Mahlzeiten erfolgen. Herzinsuffizienz-Patienten sollten Carvedilol jedoch mit einer Mahlzeit einnehmen, da dadurch die Resorption verlangsamt und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie geringer ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz
- klinisch manifeste Leberfunktionsstörung
- AV-Block II. oder III. Grades (wenn kein permanenter Herzschrittmacher vorhanden ist)
- schwere Bradykardie (< 50 Schläge/min)
- Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block)
- schwere Hypotonie (RR_{sys} < 85 mmHg)
- kardiogener Schock
- Bronchospasmus oder Asthma in der Vorgeschichte

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische Herzinsuffizienz

Carvedilol sollte grundsätzlich als Zusatztherapeutikum zu einer bestehenden Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatatoren gegeben werden. Die Therapie sollte nur begonnen werden, wenn der Patient unter konventioneller Basistherapie seit mindestens 4 Wochen stabil ist. Dekompensierte Patienten müssen wieder kompensiert werden. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, mit Salz- und Flüssigkeitsmangel, ältere Patienten oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck, sollten nach der ersten Dosis oder nach einer Dosiserhöhung für etwa 2 Stunden überwacht werden, da Hypotonie auftreten kann.
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann es während einer Dosiserhöhung mit Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Flüssigkeitsretention kommen. Bei Auftreten dieser Symptome, sollte die Dosis des Diuretikums erhöht werden und die Carvedilol-Dosis sollte erst wieder erhöht werden, wenn eine klinische Stabilität erreicht ist. Es kann jedoch gelegentlich notwendig werden, Carvedilol zu reduzieren oder abzusetzen. Solche Episoden schließen eine nachfolgende erfolgreiche Titration von Carvedilol nicht aus. In Kombination mit Digitalis sollte Carvedilol nur mit Vorsicht angewendet werden, da sowohl Digitalis als auch Carvedilol die AV-Überleitungszeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit und diffuser Gefäßerkrankung und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz wurde unter der Behandlung mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Bei Herzinsuffizienz-Patienten mit diesen Risikofaktoren ist die Nierenfunktion während der Dosisanpassung von Car-

vedilol zu überwachen. Bei signifikanter Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Carvedilol-Dosis reduziert oder die Therapie abgebrochen werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Vor Beginn der Behandlung mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein und sollte mindestens über die letzten 48 Stunden einen ACE-Inhibitor erhalten haben. Die Dosierung des ACE-Inhibitors sollte mindestens über die letzten 24 Stunden stabil gewesen sein.

AV-Block I. Grades

Wegen seiner negativen dromotropen Wirkung sollte Carvedilol bei einem AV-Block I. Grades mit Vorsicht gegeben werden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Carvedilol sollte bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) mit einer bronchospastischen Komponente, die nicht mit oralen oder inhalativen Arzneimitteln behandelt wird, mit Vorsicht angewendet werden, und nur, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken übersteigt.

Bei Patienten mit einer Tendenz zu Bronchospasmen kann es aufgrund einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstands zu Atemnot kommen. Diese Patienten müssen während der Therapieeinleitung und Dosiserhöhung mit Carvedilol sorgfältig überwacht werden, und die Carvedilol-Dosis ist zu reduzieren, wenn während der Behandlung Anzeichen von Bronchospasmen beobachtet werden.

Diabetes

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carvedilol bei Patienten mit Diabetes, da Carvedilol die frühen Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren oder mindern kann. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die gleichzeitig an Diabetes leiden, kann die Anwendung von Carvedilol mit einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung verbunden sein. Bei Diabetikern muss daher unter Behandlung mit Carvedilol regelmäßig der Blutzucker kontrolliert und gegebenenfalls die blutzuckersenkende Therapie angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Periphere Gefäßerkrankung

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verstärken können.

Raynaud-Syndrom

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

Hyperthyreose

Carvedilol kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und große operative Eingriffe

Bei Patienten, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen, ist Vorsicht geboten, da sich die negativ-inotropen Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika gegenseitig verstärken können.

Bradykardie

Carvedilol kann Bradykardie auslösen. Falls die Herzfrequenz des Patienten auf weniger als 55 Schläge/ Minute absinkt, sollte die Carvedilol-Dosis reduziert werden

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie muss Carvedilol mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen verstärken können.

Psoriasis

Patienten mit einer Vorgeschichte von Psoriasis in Verbindung mit Betablocker-Therapie sollten Carvedilol nur nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit Calciumantagonisten

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika, insbesondere Amiodaron müssen Blutdruck und EKG des Patienten sorgfältig überwacht werden. Die intravenöse Verabreichung von Verapamil an Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV- Block führen.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom sollte vor jeder Anwendung eines Betablockers eine Therapie mit einem Alphablocker begonnen werden. Obwohl Carvedilol eine sowohl alpha- als auch betablockierende Wirkung aufweist, liegen keine Erfahrungen zu seinem Einsatz unter diesen Bedingungen vor. Daher sollte Carvedilol bei Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass sie an einem Phäochromozytom leiden, nur mit Vorsicht verwendet werden.

Prinzmetal-Angina

Wirkstoffe mit nicht-selektiver Betablocker-Wirkung können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina zu Schmerzen im Brustkorb führen. Es gibt keine klinische Erfahrung mit Carvedilol bei diesen Patienten, wenn auch die Alphablocker-Wirkung von Carvedilol solche Symptome möglicherweise verhindern könnte. Daher sollte Carvedilol bei Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass sie an Prinzmetal-Angina leiden, nur mit Vorsicht verwendet werden.

Metabolische Azidose
Carvedilol sollte bei Patienten mit metabolischer Azidose mit Vorsicht angewendet werden.
Kontaktlinsen
Kontaktlinsenträger sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses besteht.
Entzugssyndrom
Die Behandlung mit Carvedilol sollte nicht abrupt abgesetzt werden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Carvedilol muss schrittweise abgesetzt werden (über einen Zeitraum von 2 Wochen).
Schlechte Metabolisierer von Debrisoquin
Patienten, die als schlechte Metabolisierer von Debrisoquin bekannt sind, sollten bei Behandlungsbeginn sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Weitere Warnhinweise
Da es nur begrenzte klinische Erfahrung gibt, sollte Carvedilol bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, Orthostase, akuter entzündlicher Herzerkrankung, hämodynamisch relevanter Stenose der Herzklappen oder des Ausflusstraktes, peripherer arterieller Gefäßerkrankung im Endstadium oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem $Alpha_1$-Blocker oder $Alpha_2$- Rezeptoragonisten nicht angewendet werden.
Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
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.
Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, was zu einer erhöhten oder verringerten Plasmakonzentration von (R)- und (S)-Carvedilol führt. 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), müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol genau überwacht werden. Einige Beispiele, die bei Patienten oder bei gesunden Probanden beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet. Diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.
Digoxin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Digoxin kommt es zu einer Erhöhung der Digoxinspiegel um ca. 15%. Sowohl Digoxin als auch Carvedilol verzögern die AV-Überleitung. Es wird eine verstärkte Überwachung der Digoxinwerte zu Beginn, bei Dosisänderung und am Ende der Carvedilol-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rifampicin und Cimetidin
In einer Studie mit 12 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Rifampicin den Plasmaspiegel von Carvedilol um ca. 70%, höchstwahrscheinlich durch eine Induktion des P-Glykoproteins, was zu einer verminderten intestinalen Resorption von Carvedilol führt. Cimetidin führte zu einer Erhöhung des AUC-Wertes um etwa 30%, jedoch zu keiner Veränderung des C_{max}-Wertes. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Induktoren mischfunktioneller Oxidasen (z.B. Rifampicin) oder Inhibitoren mischfunktioneller Oxidasen (z.B. Cimetidin) behandelt werden, da diese einen Anstieg der Carvedilol-Serumkonzentration bewirken kann. Aufgrund der relativ geringen Auswirkung von Cimetidin auf die Blutspiegel von Carvedilol, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinisch relevanten Interaktion minimal.
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 verminderte Amiodaron die Clearance von (S)-Carvedilol, wahrscheinlich durch eine Hemmung von CYP2C9. Die mittlere Plasmakonzentration von (R)- Carvedilol veränderte sich nicht. Infolgedessen besteht ein mögliches Risiko für eine verstärkte Betablockade, verursacht durch ein Ansteigen der Plasmakonzentration von (S)-Carvedilol.
Fluoxetin

In einer randomisierten Cross-Over-Studie bei 10 Patienten mit Herzinsuffizienz führte die zusätzliche Verabreichung von Fluoxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, zu einer stereoselektiven Hemmung des Carvedilol-Metabolismus, verbunden mit einem 77%igen Anstieg der durchschnittlichen AUC des R(+)-Enantiomers. In den Behandlungsgruppen wurde jedoch kein Unterschied bezüglich Nebenwirkungen, Blutdruck und Pulsfrequenz beobachtet.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Digoxin

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

Clonidin

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften kann die blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung verstärken. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte der Betablocker zuerst abgesetzt werden. Die Clonidin-Behandlung kann dann einige Tage später durch schrittweise Dosisreduzierung beendet werden.

Antiarrhythmika und Calciumkanalblocker

In Kombination mit Carvedilol können diese Arzneimittel das Risiko für AV-Überleitungsstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Einzelfälle von Erregungsleitungsstörungen (selten mit Störungen der Hämodynamik) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol mit Diltiazem, Verapamil und/oder Amiodaron beobachtet. Wie bei anderen Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften wird bei gleichzeitiger oraler Gabe von Calciumkanalblockern des Verapamil- oder Diltiazem-Typs mit Carvedilol eine Überwachung von EKG und Blutdruck empfohlen, da das Risiko für AV-Überleitungsstörungen oder Herzversagen erhöht ist (synergistischer Effekt). Die intravenöse Verabreichung von Verapamil an Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Block führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Amiodaron (oral) oder Klasse-I-Antiarrhythmika sollte eine engmaschige Überwachung erfolgen. Es wurde über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern kurz nach Einleitung der Betablocker-Therapie bei Patienten unter Amiodaron berichtet.

Antihypertensiva

Wie andere Wirkstoffe mit Betablocker-Eigenschaften, kann Carvedilol die Wirkung von anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung (z.B. Alpha-1-Rezeptorantagonisten) oder von Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen wie Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Vasodilatatoren sowie Alkohol verstärken.

Anästhetika

Bei einer Narkose muss besonders berücksichtigt werden, dass sich die negativ-inotropen und die blutdrucksenkenden Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika addieren können (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin oder orale Antidiabetika

Wirkstoffe mit Betablocker-Eigenschaften können die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln verstärken. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere Tachykardie). Daher werden bei Patienten, die mit Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln behandelt werden, regelmäßige Blutzuckerkontrollen empfohlen.

Substanzen, die die Verfügbarkeit von Katecholaminen mindern

Patienten, die gleichzeitig Wirkstoffe mit Betablocker-Eigenschaften und Substanzen anwenden, welche die Verfügbarkeit von Katecholaminen mindern (z. B. Reserpin, Monoaminooxidase- Hemmer), sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Hypotonie und/oder schwerer Bradykardie überwacht werden.

NSAR

Die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Betablockern kann zu einem Blutdruckanstieg und zu einer verminderten Blutdruckkontrolle führen.

NSAR, Östrogene und Kortikosteroide

Die antihypertensive Wirkung von Carvedilol ist aufgrund von Wasser- und Natriumretention vermindert.

Nitrate

Verstärkter blutdrucksenkender Effekt.

Ergotamin

Verstärkte Vasokonstriktion.

Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe

Verstärkung der neuromuskulären Blockade.

Sympathomimetika mit alpha- und beta-mimetischen Wirkungen

Risiko von Hypertonie und ausgeprägter Bradykardie.

Beta-agonistische Bronchodilatatoren

Nicht-kardioselektive Betablocker wirken den bronchodilatatorischen Effekten der beta-agonistischen Bronchodilatatoren entgegen. Es wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Carvedilol bei Schwangeren vor.

Bisher liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Carvedilol sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Die Behandlung sollte 2 – 3 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 2 – 3 Lebenstage überwacht werden.
Betablocker vermindern die Plazentaperfusion, was zum intrauterinen Tod des Feten oder zu einer Fehl- oder Frühgeburt führen kann. Darüber hinaus können beim Feten und beim Neugeborenen Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen. In tierexperimentellen Studien zeigten sich keine stichhaltigen Hinweise auf eine Teratogenität von Carvedilol (siehe Abschnitt 5.3).
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Carvedilol oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Carvedilol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Carvedilol nicht zu stillen

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

Carvedilol Genericon hat einen mäßigen Einfluss 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 der Patienten zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Durch individuell unterschiedlich auftretende Reaktionen (z.B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen 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 unerwünschten Wirkungen ist, mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen und Bradykardie, nicht dosisabhängig.

(b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Risiko für die meisten mit Carvedilol verbundenen Nebenwirkungen ist bei allen Anwendungsgebieten gleich.
Ausnahmen werden im Unterabschnitt (c) beschrieben.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Bronchitis, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: Anämie
Selten: Thrombozytopenie
Sehr selten: Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckereinstellung (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bereits bestehendem Diabetes
Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depression, depressive Stimmung
Gelegentlich: Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Präsynkope, Synkope, Parästhesien
Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen, verminderter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizung
Herzerkrankungen
Sehr häufig: Herzinsuffizienz
Häufig: Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung
Gelegentlich: AV-Block, Angina pectoris
Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten, periphere Gefäßerkrankungen, Verschlechterung einer Claudicatio intermittens und des Raynaud-Syndroms

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten

Selten: Verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Verstopfung

Sehr selten: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus und psoriasiforme und Lichenplanus-ähnliche Hautläsionen), Alopezie

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Schmerzen in den Extremitäten

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit diffuser Gefäßkrankheit und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen

Sehr selten: Harninkontinenz bei Frauen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Genitalödeme

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie (Müdigkeit)

Häufig: Schmerzen

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerz und Asthenie sind für gewöhnlich schwach ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann es während einer Dosiserhöhung mit Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und einer Flüssigkeitsretention kommen (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 diffuser Gefäßerkrankung und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz wurde unter der Behandlung mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkstoffklasse der Beta-Adrenorezeptorenblocker kann einen latenten Diabetes mellitus manifest werden lassen, zur Verschlechterung eines manifesten Diabetes führen und die Blutzuckergegenregulation hemmen.

Carvedilol kann bei Frauen zu Harninkontinenz führen, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwindet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555-36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei einer Überdosierung kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Herzstillstand kommen. Außerdem können Atemprobleme, Bronchospasmus, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Behandlung

Zusätzlich zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen muss, falls notwendig, unter intensivmedizinischen

Bedingungen die Überwachung und Korrektur der Vitalparameter erfolgen.
Atropin kann bei exzessiver Bradykardie angewendet werden, während zur Aufrechterhaltung der Ventrikelfunktion i.v. Glukagon oder Sympathomimetika (Dobutamin, Isoprenalin) empfohlen werden.
Falls ein positiv inotroper Effekt erforderlich ist, sollten Phosphodiesterase-Hemmer in Erwägung gezogen werden.
Wenn bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation im Vordergrund steht, sollten unter ständiger Kreislaufüberwachung Norfenefrin oder Noradrenalin verabreicht werden.
Im Fall einer arzneimittelresistenten Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie einzuleiten.
Bei Bronchospasmus sollte dem Patienten ein Beta-Sympathomimetikum (als Aerosol oder intravenös) gegeben werden, oder es kann intravenös Aminophyllin als langsame Injektion oder Infusion verabreicht werden.
Bei Krampfanfällen wird die langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.
Carvedilol ist in hohem Maße an Proteine gebunden, daher kann es nicht durch Dialyse eliminiert werden.
Bei Schockzustand des Patienten nach schwerer Überdosierung müssen die supportiven Maßnahmen ausreichend lange fortgeführt werden, d.h. so lange, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, weil unter diesen Bedingungen mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Umverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten des Körpers zu rechnen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten,
ATC-Code: C07AG02
Carvedilol ist ein vasodilatatorischer nicht-selektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand durch selektive $Alpha_1$-Rezeptorenblockade senkt und das Renin-Angiotensin- System durch nicht-selektive Betablockade 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 zwei Stereoisomeren. In tierexperimentellen Modellen zeigten beide Enantiomere eine alpha-adrenerge Rezeptorblockade. Die nicht-selektive Blockade adrenerger Beta1- und Beta2-Rezeptoren ist vor allem dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.
Die Antioxidanzienwirkung von Carvedilol und seinen Metaboliten wurde im Tierexperiment in vitro und in vivo sowie in vielen Humanzelltypen in vitro nachgewiesen.
Bei Hypertonikern sinkt der Blutdruck, aber anders als unter Substanzen mit reiner betablockierender Wirkung steigt der periphere Widerstand nicht an. Die Herzfrequenz ist leicht vermindert. Das Schlagvolumen bleibt unverändert. Nierendurchblutung und Nierenfunktion bleiben normal; dasselbe gilt für die periphere Durchblutung, sodass ein bei der Anwendung von Betablockern häufig beobachtetes Kältegefühl in den Extremitäten nur selten vorkommt. Bei Hypertonikern erhöht Carvedilol die Plasmakonzentration von Norepinephrin.
Bei der Langzeittherapie 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 Auswurffraktion 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

Resorption
Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Carvedilol beträgt ca. 25%. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1 Stunde nach der Einnahme erreicht. Bei Patienten mit langsamer Hydroxylierung von Debrisoquin sind die Plasmakonzentrationen von Carvedilol im Vergleich zu schnellen Debrisoquin-Metabolisierern um das bis zu 2- bis 3-Fache erhöht. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert; allerdings werden die maximalen Plasmaspiegel verzögert erreicht.
Verteilung
Carvedilol ist eine stark lipophile Substanz, die zu etwa 98 – 99% an Plasmaproteine gebunden vorliegt. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 2 l/kg.
Biotransformation
Der First-Pass-Effekt liegt nach oraler Gabe bei etwa 60 – 75%.
Carvedilol wird umfangreich zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, die hauptsächlich über die Galle 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 betablockierender Aktivität. Im Vergleich zu Carvedilol haben diese drei aktiven Metaboliten eine schwach vasodilatierende Wirkung. Nach vorklinischen Studien besitzt der 4'-Hydroxyphenol-Metabolit eine um das 13-fach höhere betablockierende Wirkung als Carvedilol. Allerdings sind die Konzent-

rationen des Metaboliten beim Menschen um das etwa 10-Fache geringer als die von Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind hochwirksame Antioxidantien mit einer 30- bis 80-fachen höheren Wirkstärke als Carvedilol.

Elimination

Die mediane Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol liegt im Bereich von 6-10 Stunden. Die Plasma-Clearance beträgt 590 ml/min. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Galle. Carvedilol wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden. Ein geringer Anteil wird in Form von Metaboliten über die Niere ausgeschieden.

Linearität

Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der verabreichten Dosis und der Plasmakonzentration.

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 (Creatinin-Clearance 20 bis 30 ml/min) oder schwerer (Creatinin-Clearance <20 ml/min) Niereninsuffizienz wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um etwa 40-55% erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet. Diese Ergebnisse wiesen allerdings eine erhebliche Schwankungsbreite auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Ratten und Mäusen ergaben kein kanzerogenes Potenzial von Carvedilol in Dosen von 75 mg/kg und 200 mg/ kg (38- bis100-Faches der täglichen Maximaldosis beim Menschen).

Carvedilol zeigte in in vitro oder in vivo Studien an Säugetieren oder anderen Tieren kein mutagenes Potenzial.

Wenn hohe Dosen von Carvedilol an trächtige Ratten verabreicht wurden (≥ 200 mg/kg = ≥ 100-Fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen), wurden Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft und Fertilität beobachtet. Das körperliche Wachstum und die Entwicklung des Feten war bei Dosen von ≥ 60 mg/kg (≥ 30-Fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen) verzögert. Embryotoxizität (erhöhte Mortalität nach Implantation des Embryos) trat auf, doch gab es keine Missbildungen bei Ratten oder Kaninchen bei Dosen von 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg (38 – 100-Fache der täglichen Maximaldosis beim Menschen).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Povidon
Hoch disperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat
Macrogol
Polydextrose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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

PVC/Aluminiumfolie-Blisterpackungen oder HDPE-Flaschen mit PP-Deckel in Packungen mit: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 und 250 (nur in der Kunststoffflasche) Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz

E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–25696

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Jänner 2005 / 28. September 2007

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.