

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

6,25 mg: Eine Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.
12,5 mg: Eine Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.
25 mg: Eine Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

	6,25 mg Tablette	12,5 mg Tablette	25 mg Tablette
Lactose	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg
Saccharose	5 mg	10 mg	60 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

6,25 mg: Ovale, beidseitig leicht gewölbte, weiße Tabletten, auf einer Seite mit S2 gekennzeichnet, Bruchrille auf der anderen Seite.
12,5 mg: Ovale, beidseitig leicht gewölbte, weiße Tabletten, auf einer Seite mit S3 gekennzeichnet, Bruchrille auf der anderen Seite.
25 mg: Runde, beidseitig leicht gewölbte, weiße Tabletten, an den Kanten abgeschrägt Bruchrille auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carvedilol Alternova 6,25 mg - Tabletten, Carvedilol Alternova 12,5 mg - Tabletten und Carvedilol Alternova 25 mg -Tabletten:

Chronische Herzinsuffizienz

Wenn keine Kontraindikation vorliegt, ist Carvedilol bei allen Patienten mit stabiler symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nichtischämischen Ursprungs, zusätzlich zur konventionellen Basistherapie mit Diuretika und ACE Hemmern, mit oder ohne Digitalis, indiziert (siehe auch Abschnitt 4.4).

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Langzeitbehandlung einer linksventrikulären Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] \leq 40 % oder Wandbewegungsindex \leq 1,3 %) in

Kombination mit ACE-Hemmern und anderen Standardtherapien für Patienten nach einem Myokardinfarkt, wenn keine Kontraindikation vorliegt.

Carvedilol Alternova 25 mg - Tabletten:

Zusätzlich zu den oben genannten Anwendungsgebieten:

- essentielle Hypertonie
- Chronisch-stabile Angina pectoris

Carvedilol Alternova wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Essentielle Hypertonie

An den ersten beiden Tagen 1 x täglich 12,5 mg morgens. Anschließend 1 x täglich 25 mg morgens. Diese Dosis ist für die Mehrzahl der Patienten ausreichend. Bei ungenügender Wirksamkeit kann die Dosis nach frühestens 14 Tagen auf eine maximale Dosis von 2 x täglich 25 mg, erhöht werden. Eine Einzeldosis von 25 mg bzw. eine Tagesdosis von 50 mg darf nicht überschritten werden.

Chronisch stabile Angina pectoris

An den ersten beiden Tagen 2 x täglich 12,5 mg. Anschließend 2 x täglich 25 mg. Diese Dosis ist für die Mehrzahl der Patienten ausreichend. In einzelnen Fällen kann die Dosis bei ungenügender Wirksamkeit nach frühestens 14 Tagen auf maximal 2 x täglich 50 mg erhöht werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Die (Erhaltungs-)Dosis muss für jeden Patienten individuell unter strenger ärztlicher Überwachung ermittelt werden. Die Behandlung darf nur begonnen werden, wenn die Patienten mit einer konventionellen Basistherapie stabil eingestellt sind (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Herzfrequenz soll über 60 Schläge/Minute, der systolische Blutdruck über 90 mmHg liegen (siehe auch Abschnitt 4.3). Die Dosis von Carvedilol darf nur erhöht werden, wenn der klinische Zustand stabil ist. Vor allem während der Therapieeinstellung müssen engmaschige ärztliche Untersuchungen erfolgen.

Die empfohlene Initialdosis beträgt 3,125 mg 2 x täglich über 14 Tage. Wenn diese Dosierung vertragen wird, soll die Dosis in mindestens 14-tägigen Intervallen auf 6,25 mg 2 x täglich, anschließend auf 12,5 mg 2 x täglich und schließlich auf 25 mg 2 x täglich gesteigert werden. Bei allen Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz und bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz und mit einem Körpergewicht bis zu 85 kg beträgt die empfohlene Maximaldosis 25 mg 2 x täglich.

Nur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz mit einem Körpergewicht von über 85 kg kann unter intensiver Überwachung des Patienten nach weiteren 14 Tagen vorsichtig versucht werden, die Dosierung auf maximal 50 mg 2 x täglich zu erhöhen.

Zur Erzielung des maximalen therapeutischen Effekts sollen die Patienten in der Dauertherapie mit der jeweils höchsten verträglichen Dosis behandelt werden. Die minimal effektive Dosis beträgt 6,25 mg Carvedilol 2 x täglich.

Vor jeder Dosissteigerung sind die Patienten im Hinblick auf Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder klinisch relevanter Nebenwirkungen, insbesondere einer übermäßigen Vasodilatation (Blutdruckabfall, Schwindel) oder einer Bradykardie, zu untersuchen. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Nebenwirkungen treten oft vorübergehend auf und sollen wie folgt behandelt werden. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention sollen durch Erhöhung der Diuretika-Dosis, durch eine vorübergehende Dosisreduktion von Carvedilol oder, falls erforderlich, durch ein Absetzen von Carvedilol behandelt werden.

Symptome einer übermäßigen Vasodilatation sollen anfangs mit einer Diuretika-Dosisreduktion behandelt werden. Wenn die Symptome persistieren, soll die Dosis des ACE-Hemmers reduziert werden, gefolgt

von einer Carvedilol-Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.4).

Unter diesen Umständen darf die Carvedilol-Dosis erst erhöht werden, wenn die durch die Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Vasodilatation bedingten Symptome unter Kontrolle gebracht worden sind.

Falls die Therapie mit Carvedilol länger als 1 Woche unterbrochen wurde, muss die Dosistitration von neuem mit einer niedrigeren Dosierung 2 x täglich begonnen werden. Falls die Therapie mit Carvedilol länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, muss die Dosistitration von Neuem mit 3,125 mg 2 x täglich begonnen werden; wie beschrieben, soll die Dosis in 2-wöchigen Abständen erhöht werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell ermittelt und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung eingestellt werden.

Die Behandlung kann bei hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Patienten begonnen werden, sofern der Patient hämodynamisch stabil ist, und die Flüssigkeitsretention minimiert wurde.

Vor Behandlungsbeginn mit Carvedilol sollen hämodynamisch stabile Patienten über einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden einen ACE-Hemmer erhalten haben, in einer gleichbleibenden Dosierung während mindestens der vorangegangenen 24 Stunden. Die Behandlung mit Carvedilol kann sodann zwischen dem Tag 3 und Tag 21 nach dem Myokardinfarkt begonnen werden.

Die empfohlene Initialdosis von Carvedilol beträgt 6,25 mg. Die Patienten sollen für mindestens 3 Stunden nach Verabreichung der ersten Dosis unter genauer medizinischer Beobachtung bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Falls der Patient die erste Dosis vertragen hat (z. B. Herzfrequenz > 50 Schläge/Minute, systolischer Blutdruck > 80 mmHg, Fehlen von klinischen Zeichen einer Unverträglichkeit), kann die nachfolgende Dosierung auf 6,25 mg 2 x täglich erhöht werden; dieses Dosierungsschema sollte für 3 bis 10 Tage beibehalten werden.

Sollte der Patient während dieses Zeitraums Unverträglichkeitsreaktionen entwickeln, soll die Dosis auf 3,125 mg 2 x täglich reduziert werden, insbesondere bei Auftreten von Bradykardie (< 50 Schläge/Minute), bei einem systolischen Blutdruck von < 80 mmHg oder bei Flüssigkeitsretention. Wird dieses Dosierungsschema nicht vertragen, sollte die Behandlung beendet werden. Wenn das Dosierungsschema vertragen wird, sollte die Dosis nach 3 bis 10 Tagen wiederum auf 6,25 mg 2 x täglich erhöht werden.

Werden 6,25 mg Carvedilol 2 x täglich gut vertragen, soll die Dosis in Abständen von 3 bis 10 Tagen auf 12,5 mg 2 x täglich und dann bis auf 25 mg 2 x täglich erhöht werden. Als Erhaltungsdosis gilt jene vom Patienten maximal vertragene Dosis. Unabhängig vom Gewicht des Patienten beträgt die empfohlene Maximaldosis 25 mg 2 x täglich.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Patienten

- Hypertonie: Bei älteren Patienten kann bei einer Dauertherapie in manchen Fällen auch mit einer Dosierung von 1 x täglich 12,5 mg eine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden.
- Chronisch-stabile Angina pectoris: Bei älteren Patienten soll eine Dosierung von 2 x täglich 25 mg nicht überschritten werden.
- Herzinsuffizienz: Eine individuelle Dosiseinstellung unter strenger ärztlicher Überwachung ist notwendig.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Daten und veröffentlichte Ergebnisse klinischer Studien von Patienten mit unterschiedlichen Graden an Niereninsuffizienz (einschließlich Nierenversagen) gaben keine Hinweise darauf, dass eine Dosisanpassung von Carvedilol bei Patienten mit mäßiger bis schwerer

Niereninsuffizienz erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Carvedilol ist kontraindiziert bei Patienten mit klinisch relevanten Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Carvedilol wird deshalb für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten Carvedilol jedoch zusammen mit den Mahlzeiten einnehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert wird, und orthostatische Effekte verhindert werden.

Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Carvedilol ist in der Regel eine Langzeittherapie. Sie sollte, wie bei allen β – Blockern, nicht abrupt abgesetzt werden, sondern es empfiehlt sich, eine schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1 - 2 Wochen. Dies ist besonders bei Patienten mit gleichzeitig bestehender koronarer Herzkrankheit zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen (Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, atrioventrikulärer (AV) -Block 2. und 3. Grades), außer bei Patienten mit Schrittmacher
- ausgeprägte Hypotonie (systolischer RR < 85 mmHg)
- hochgradige Bradykardie (Herzfrequenz < 50 Schläge/min)
- instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz
- kardiogener Schock
- metabolische Azidose
- Prinzmetal Angina
- pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale
- Asthma bronchiale
- Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente in der Anamnese (chronischobstruktive Atemwegserkrankungen)
- klinisch manifeste Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2)
- unbehandeltes Phäochromozytom
- gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische Herzinsuffizienz

Carvedilol darf bei chronischer Herzinsuffizienz nur angewendet werden, wenn Einstellung und regelmäßige Kontrollen durch einen kardiologisch erfahrenen Arzt erfolgen.

Carvedilol soll grundsätzlich immer zusätzlich zu Diuretika, ACE-Hemmern und optional Digitalis eingesetzt werden. Die Patienten sollten eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen.

Die Behandlung mit Carvedilol darf nur dann begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt ist. Kardial dekompensierte Patienten müssen vorher rekompensiert werden. Der Patient muss unter der etablierten Basistherapie vor Behandlungsbeginn mit Carvedilol zumindest für 4 Wochen stabil gewesen sein (keine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, keine Änderung der Basistherapie oder der NYHA-Klasse).

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA \geq III, mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel, ältere Patienten oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck sind nach Gabe der ersten Dosis bzw. bei Dosissteigerung ca. 2 Stunden zu überwachen, da es zu einer stärkeren Blutdrucksenkung kommen kann.

Bei Patienten unter Therapie mit Digitalisglykosiden ist Carvedilol mit Vorsicht anzuwenden, da sowohl Digitalis als auch Carvedilol die AV-Überleitungszeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann es in der Titrationsphase mit Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Flüssigkeitsretention kommen. In diesen Fällen sollte die Dosis des Diuretikums erhöht werden; die Carvediloldosis darf nicht weiter erhöht werden, bis der Patient stabilisiert ist. Eine vorübergehende Dosisreduktion von Carvedilol oder, in seltenen Fällen, ein vorübergehendes Absetzen von Carvedilol kann notwendig sein. Dies schließt jedoch eine nachfolgende erfolgreiche Dosititration mit Carvedilol nicht aus.

Bei herzinsuffizienten Patienten mit Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit, generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder bestehender Niereninsuffizienz wurde unter Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Daher ist bei herzinsuffizienten Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren die Nierenfunktion während der Titrationsphase regelmäßig zu kontrollieren. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss Carvedilol abgesetzt oder die Dosis reduziert werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Vor Behandlungsbeginn mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein; in einem Zeitraum von mindestens 48 vorangegangenen Stunden soll ein ACE-Hemmer verabreicht worden sein, wovon die ACE-Hemmer-Dosis für mindestens 24 Stunden gleichbleibend gewesen sein sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Bradykardie

Carvedilol kann eine Bradykardie verursachen. Im Vergleich zu anderen, insbesondere nichtselektiven Beta-Rezeptorenblockern ist eine Bradykardie seltener zu erwarten. Bei Abfall der Herzfrequenz unter 55 Schläge/min ist die Dosis von Carvedilol zu reduzieren.

Periphere Gefäßkrankheit und Raynaud-Krankheit

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripherer Gefäßkrankheit (z. B. der Raynaud-Krankheit) nur mit Vorsicht angewendet werden, da Beta-Rezeptorenblocker Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern können. Dieses Risiko ist aufgrund der vasodilatierenden Wirkung von Carvedilol geringer. Dennoch empfiehlt sich eine genaue Überwachung.

Diabetes mellitus

Eine sorgfältige ärztliche Überwachung ist bei Diabetikern notwendig, da es zu einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung kommen kann und frühe Warnzeichen bzw. Symptome einer akuten Hypoglykämie maskiert oder abgeschwächt werden können.

Vor allem zu Beginn der Behandlung mit Carvedilol bzw. während der Titrationsphase sind die Blutzuckerwerte in kürzeren Abschnitten zu kontrollieren, die blutzuckersenkende Therapie ist gegebenenfalls anzupassen (siehe Abschnitt 4.5).

Im Allgemeinen können Beta-Blocker die Insulinresistenz erhöhen und Hypoglykämie-Symptome überdecken.

Zahlreiche Studien haben jedoch festgestellt, dass gefäßerweiternde Beta-Blocker wie Carvedilol mit günstigeren Auswirkungen auf das Glukose- und Lipidprofil verbunden sind. Es hat sich gezeigt, dass Carvedilol mäßige insulinsensibilisierende Eigenschaften aufweist und einige Manifestationen des

metabolischen Syndroms lindern kann.

Hyperthyreose

Durch Beta-Rezeptorenblocker können die Zeichen einer Hyperthyreose maskiert werden.

Anästhesie und Operationen

Bei einer Narkose ist eine sorgfältige Überwachung der Vitalzeichen zu gewährleisten. Wird bei Patienten, die unter Beta-Rezeptorenblockade stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen.

Gleichzeitige Behandlung mit Kalzium-Kanal-Blocker

Während gleichzeitiger oraler Behandlung mit Kalzium-Antagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks und der EKG Funktionen notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen kann es infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegwiderstandes zu Dyspnoe kommen.

Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, die keine entsprechende orale oder inhalative Medikation erhalten, dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und, wenn die zu erwartende Verbesserung das mögliche Risiko überwiegt, mit Carvedilol behandelt werden.

Die Behandlung muss vorsichtig mit der kleinsten effektiven Dosis erfolgen, sodass die Hemmung von endogenen oder exogenen Beta-Agonisten verringert ist. Die Patienten müssen zu Beginn der Behandlung mit Carvedilol bzw. während der Titrationsphase engmaschig überwacht werden. Die Dosierungsempfehlungen sind strengstens zu berücksichtigen und eine sofortige Dosisreduktion ist vorzunehmen, sobald Anzeichen bronchospastischer Reaktionen während der Behandlung auftreten.

Kontaktlinsen

Beta-Rezeptorenblocker können zu einem verminderten Tränenfluss führen. Dies ist vor allem von Kontaktlinsenträgern zu beachten.

Phäochromozytom

Patienten mit Phäochromozytom dürfen erst nach ausreichender Alpha-Blockade mit einem Betablocker behandelt werden. Obwohl Carvedilol alpha- und betablockierende Eigenschaften besitzt, liegen zur Anwendung bei Phäochromozytom keine Erfahrungen vor. Deshalb darf Carvedilol bei Verdacht auf Phäochromozytom nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Prinzmetal Angina

Bei Patienten mit Prinzmetal Angina kann die Behandlung mit nicht-selektiven Beta-Blockern Thoraxschmerzen hervorrufen. Carvedilol hat zwar alphablockierende Eigenschaften, die diesen Symptomen vorbeugen können, es liegen aber zur Anwendung bei Prinzmetal Angina keine klinischen Erfahrungen vor. Deshalb darf Carvedilol bei Verdacht auf Prinzmetal Angina nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie ist bei der Anwendung von betablockierenden Substanzen wegen der Gefahr von überschießenden anaphylaktischen Reaktionen besondere Vorsicht geboten. Betablockierende Substanzen können sowohl den Sensibilisierungsgrad gegenüber dem Allergen als auch den Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöhen.

Schwere Hautreaktionen

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

Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.

Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln mit betablockierenden Eigenschaften nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es gibt eine Reihe wichtiger pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (z. B. Digoxin, Ciclosporin, Rifampicin-Anästhetika, Antiarrhythmika), für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5.

Enzyminduktion bzw. -hemmung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kommt es infolge einer Enzyminduktion zu einer verminderten Wirkung von Carvedilol (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen eine verminderte Metabolisierung von Debrisoquin bekannt ist, sind während der Einstellung verstärkt zu kontrollieren.

Weitere Warnhinweise

Wegen unzureichender klinischer Erfahrung sollte Carvedilol bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, orthostatischer Hypotonie, akuter entzündlicher Herzerkrankung, hämodynamisch relevanter Stenose der Herzklappen oder des Ausflusstraktes, peripherer arterieller Gefäßerkrankung im Endstadium oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem α 1-Rezeptor-Antagonisten oder α 2-Rezeptor-Agonisten nicht angewendet werden.

Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung ist Carvedilol bei Patienten mit AV-Block 1. Grades mit Vorsicht anzuwenden.

Ältere Menschen

Eine Studie an älteren hypertensiven Patienten zeigte, dass sich das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht unterschied. Eine andere Studie, die ältere Patienten mit koronarer Herzkrankheit einschloss, zeigte keinen Unterschied in den gemeldeten unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu den von jüngeren Patienten gemeldeten. Daher ist bei älteren Patienten keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenschädigung

Die autoregulatorische renale Blutversorgung bleibt erhalten und die glomeruläre Filtration bleibt bei chronischer Behandlung mit Carvedilol unverändert. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz sind keine Änderungen der Carvedilol-Dosierungsempfehlungen gerechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifester Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine pharmakokinetische Studie an zirrhotischen Patienten hat gezeigt, dass die Exposition (AUC) gegenüber Carvedilol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden um das 6,8-fache erhöht war.

Symptome beim Absetzen der Behandlung

Zur Vermeidung eines Rebound-Effekts soll die Behandlung mit Carvedilol besonders bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen nicht abrupt beendet werden. Es wird eine schrittweise Dosisreduktion über einen Zeitraum von 2 Wochen empfohlen.

Bei Beendigung einer Kombinationstherapie mit Clonidin ist zuerst Carvedilol und dann Clonidin ausschleichend abzusetzen.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären GaLactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-GaLactose-Malabsorption sollten Carvedilol Alternova - Tabletten nicht

einnehmen.

Saccharose

Die Tabletten enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-/Galactose-Intoleranz, einer Glukose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten Carvedilol Alternova - Tabletten nicht einnehmen.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Carvedilol Alternova kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss von Carvedilol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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.

Digoxin

In einigen Studien wurde eine erhöhte Digoxin-Exposition auf bis zu 20 % bei gesunden Personen und Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet. Die Auswirkungen bei männlichen Patienten waren signifikant höher als bei weiblichen Patienten.

Eine Überwachung des Glykosid-Spiegels wird zu Beginn, bei Dosisänderung und am Ende der Behandlung mit Carvedilol empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Carvedilol hat keinen Einfluss auf intravenös verabreichtes Digoxin.

Cyclosporin und Tacrolimus

In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten unter oraler Cyclosporin-Therapie konnte gezeigt werden, dass die Cyclosporin-Plasmakonzentration nach Behandlungsbeginn mit Carvedilol ansteigt. Carvedilol kann die Exposition von oral eingenommenen Cyclosporin um 10 -20 % erhöhen. Bei etwa 30 % der Patienten musste die Dosis von Cyclosporin verringert werden, um den therapeutischen Cyclosporin-Spiegel aufrecht zu erhalten; bei den verbleibenden Patienten war keine Dosisanpassung notwendig. Der Mechanismus für die Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit der Hemmung der Aktivität des intestinalen P-Glykoproteins durch Carvedilol zustandekommen. Für Patienten unter Cyclosporin-Therapie war durchschnittlich eine Verringerung der Cyclosporin-Dosis um etwa 20 % notwendig. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität in der erforderlichen Dosisanpassung ist ein genaues Monitoring der Cyclosporin-Konzentration nach Behandlungsbeginn mit Carvedilol und eine entsprechende Dosisanpassung von Cyclosporin erforderlich. Für den Fall, dass Cyclosporin intravenös verabreicht wird, ist keine Interaktion mit Carvedilol zu erwarten. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass CYP3A4 am Metabolismus von Carvedilol beteiligt ist. Da Tacrolimus ein Substrat von P-Glykoprotein und CYP3A4 ist, kann seine Pharmakokinetik auch durch Carvedilol über diese Interaktionsmechanismen beeinflusst werden.

Einfluss anderer Arzneimittel und Substanzen auf die Pharmakokinetik von Carvedilol

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-Isomeren von Carvedilol vermindert oder erhöht sein kann. Einige Wechselwirkungen dieser Art, welche bei Patienten oder gesunden Personen beobachtet wurden, sind wie folgt angeführt. Diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Amiodaron

Eine *In-vitro*-Studie mit humanen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass Amiodaron und

Desethylamiodaron die Oxidation von (R)- und (S)-Carvedilol hemmen. Der Talspiegel von (R)- und (S)-Carvedilol war bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Carvedilol und Amiodaron zusammen eingenommen haben, im Vergleich zu Patienten unter Carvedilol-Monotherapie signifikant um das 2,2-Fache erhöht. Die Wirkung auf (S)-Carvedilol wurde Desethylamiodaron, einem Metaboliten von Amiodaron, zugeschrieben, welcher ein starker Inhibitor von CYP2C9 ist. Eine Überwachung der β -Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Amiodaron behandelt werden, wird empfohlen.

Rifampicin

In einer Studie mit 12 gesunden Probanden wurde beobachtet, dass sich die Exposition von Carvedilol bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin um ungefähr 60 % senkt; weiters wurde eine verminderte Wirkung von Carvedilol auf den systolischen Blutdruck beobachtet. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Induktion von intestinale P-Glykoprotein durch Rifampicin zurückzuführen sein. Eine engmaschige Überwachung der Betablockade ist bei Patienten, die gleichzeitig Carvedilol und Rifampicin erhalten, erforderlich.

Fluoxetin und Paroxetin

In einer randomisierten Cross-Over-Studie bei 10 Patienten mit Herzinsuffizienz führte die zusätzliche Verabreichung von Fluoxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, zu einer stereoselektiven Hemmung des Carvedilol-Metabolismus, verbunden mit einem 77 %igen Anstieg der durchschnittlichen AUC des R(+)-Enantiomers und einer statistisch nicht-signifikanten Erhöhung des mittleren AUC des (S)-Enantiomers von 35 % im Vergleich zur Placebogruppe. In beiden Behandlungsgruppen wurden keine Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen, Blutdruck und Pulsfrequenz beobachtet. Die Wirkung einer Einzeldosis Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Carvedilol wurde bei 12 Probanden nach einmaliger oraler Verabreichung untersucht. Trotz einem signifikanten Anstieg der Verfügbarkeit von (R)- und (S)-Carvedilol, wurden bei den Probanden keine klinischen Effekte beobachtet.

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol beeinflussen und verschiedene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akute hypotensive Wirkungen hat, die möglicherweise die durch Carvedilol verursachte Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol schwer löslich in Wasser, jedoch löslich in Ethanol ist, könnte die Anwesenheit von Alkohol die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß der intestinalen Absorption von Carvedilol beeinflussen, indem seine Löslichkeit erhöht wird. Außerdem wird Carvedilol teilweise durch CYP2E1 metabolisiert, ein Enzym, von dem bekannt ist, dass es durch Alkohol induziert und gehemmt wird.

Grapefruitsaft

Der Verzehr einer Einzeldosis von 300 ml Grapefruitsaft führt zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Carvedilol im Vergleich zu Wasser. Obwohl die klinische Relevanz unklar ist, sollten Patienten die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zumindest so lange vermeiden, bis eine stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin und orale Antidiabetika

Substanzen mit betablockierender Wirkung können den blutzuckersenkenden Effekt von Insulin und oralen Antidiabetika verstärken. Es kann zu einer Maskierung oder Abschwächung der hypoglykämischen Symptome (insbesondere Tachykardie) kommen. Daher ist eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels bei Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika nehmen, erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Katecholamin-beeinflussende Substanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern und Katecholamin beeinflussenden Substanzen, wie z. B. Reserpin, Guanethidin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin oder MAO-Hemmern, kann Hypotonie und/oder schwere Bradykardie auftreten. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist daher erforderlich. Carvedilol darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern gegeben werden – mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3).

Digoxin

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

Nicht-dihydropyridine Kalziumkanalblocker, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika

Die gleichzeitige Anwendung mit Carvedilol kann das Risiko von AV-Überleitungsstörungen erhöhen. Vereinzelt Fälle von Erregungsleitungsstörungen (selten mit einer Störung der Hämodynamik) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Diltiazem beobachtet. Wie bei anderen Beta-Blockern müssen das EKG und der Blutdruck engmaschig überwacht werden, wenn Carvedilol und oral einzunehmende nicht-dihydropyridine Kalziumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika gleichzeitig oral angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Dihydropyridinen und Carvedilol sollte unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da über Herzinsuffizienz und schwere Hypotonie berichtet wurde.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs)

Die gleichzeitige Verabreichung von NSARs und Betablockern kann zu einem Blutdruckanstieg und einer Beeinträchtigung der Blutdruckkontrolle führen.

Beta-agonistische Bronchodilatoren

Nicht-kardioselektive Betablocker wirken der bronchodilatorischen Wirkung von Beta-Agonisten entgegen. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist erforderlich.

Clonidin

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Arzneimitteln mit betablockierender Wirkung kann zu einer Verstärkung des Blutdruck- und Herzfrequenz-senkenden Effekts führen. Bei Beendigung einer Kombinationstherapie von Arzneimitteln mit betablockierender Wirkung und Clonidin ist zuerst das Arzneimittel mit betablockierender Wirkung abzusetzen. Mehrere Tage später kann die Clonidin-Therapie durch eine schrittweise Dosisverringerung beendet werden. Wenn nicht einige Tage zuvor Carvedilol ausschleichend abgesetzt wurde, kann es beim Absetzen von Clonidin zu einer hypertensiven Krise kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika und Narkotika

Bei einer Narkose können sich der negativ inotrope Effekt und die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol und einigen Anästhetika und Narkotika addieren, wodurch die Gefahr einer Kardiodepression erhöht ist. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der Vitalzeichen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

ZNS-wirksame Arzneimittel (wie z. B. Hypnotika, Tranquilizer, tri- und tetrazyklische Antidepressiva) und Alkohol, gemeinsam mit Carvedilol verabreicht, können zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung führen.

Antihypertensiva

Wie andere Arzneimittel mit betablockierender Wirkung kann Carvedilol eine Wirkungsverstärkung auf andere Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung (z. B. α_1 -Rezeptor-Antagonisten) oder Arzneimittel mit Hypotonie im Nebenwirkungsprofil haben.

Weitere Wechselwirkungen können auftreten mit:

- Sympathomimetika mit alpha- und betamimetischer Wirkung: alphasympathomimetische Wirkung mit Gefahr einer Hypertonie, exzessiver Bradykardie bis eventuellem Herzstillstand
- Betasympathomimetika: Antagonisierung der betablockierenden Wirkung

- Parasympathomimetika: Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzversagen
- Ergotamin: Die vasokonstriktorische Wirkung von Ergotamin ist zu beachten.
- Korticosteroiden und Östrogenpräparaten: Wirkstoffe dieser Substanzklassen können die antihypertensive Wirkung von Carvedilol einschränken.
- Xanthinhaltigen Präparaten (Aminophyllin, Theophyllin): gegenseitige Wirkungseinschränkung
- Curareartigen Muskelrelaxantien: verstärkte neuromuskuläre Blockade
- Barbituraten: Eine verminderte Wirkung von Carvedilol (durch Enzyminduktion) ist möglich.
- Nitrate: verstärkte Blutdrucksenkung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichende klinische Erfahrung über die Anwendung von Carvedilol an Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für die Anwendung am Menschen ist unbekannt.

Carvedilol darf in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Betablocker vermindern die Plazentaperfusion. In der Folge kann es zu intrauterinem Fruchttod, zu einer Fehl- oder Frühgeburt kommen. Außerdem können sowohl beim Föten als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen. Tierexperimentelle Studien erbrachten keinen wesentlichen Hinweis für eine teratogene Wirkung von Carvedilol (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Carvedilol und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch von Ratten übertreten. Es ist nicht erwiesen, ob Carvedilol in die Muttermilch des Menschen übertritt. Da aber die meisten Betablocker, besonders lipophile Verbindungen, in unterschiedlichem Ausmaß in die Muttermilch des Menschen übertreten, wird vom Stillen während der Einnahme von Carvedilol abgeraten.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit 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

(1) Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ist nicht dosisabhängig, mit der Ausnahme von Schwindelgefühl, Sehstörungen, Hypotonie und Bradykardie.

Diese Nebenwirkungen wurden vor allem im Zusammenhang mit Dosissteigerungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beobachtet und sind meist vorübergehender Natur.

(2) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Carvedilol ist für alle Indikationen ähnlich.

Ausnahmen sind unter (3) Beschreibung spezieller Nebenwirkungen gelistet.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die im Zusammenhang mit der Anwendung von Carvedilol in zulassungsrelevanten Studien und nach der Markteinführung berichtet wurde.

Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit
Gelegentlich	Parästhesien, Synkopen (einschließlich Präsynkopen)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	depressive Verstimmung, Depression
Gelegentlich	Schlafstörungen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Herzinsuffizienz
Häufig	Bradykardie, Sinusbradykardie, Ödeme (generalisierte, periphere und genitale Ödeme, Beinödeme, Hypervolämie und Flüssigkeitsüberlastung)
Gelegentlich	Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz (insbesondere bei Dosissteigerung), AV-Block, Angina pectoris mit Thoraxschmerz
Nicht bekannt	Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit vorbestehender Bradykardie, Dysfunktion des Sinusknotens oder AV-Block)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie
Häufig	Hypertonie, orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (Kältegefühl in den Extremitäten, periphere Gefäßerkrankungen), Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens bzw. Raynaud-Syndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, pulmonale Ödeme, asthmatische Anfälle (besonders bei prädisponierten Patienten)
Selten	verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	gastrointestinale Beschwerden mit Symptomen wie Nausea, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie
Gelegentlich	Obstipation
Selten	Mundtrockenheit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie
Selten	Thrombozytopenie
Sehr selten	Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Gewichtszunahme und Hypercholesterinämie; Hyperglykämie, Hypoglykämie und Verschlechterung der Blut-Glukose-Einstellung bei
PI_Text063944_3	– Updated:
	Page 12 of 21

	Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.4), Diabetes mellitus, Gicht
Selten	Anorexie, Gewichtsverlust
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen, Augenreizungen, verringerter Tränenfluss (trockene Augen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Verschlechterung der Nierenfunktion (bis hin zum Nierenversagen) besonders bei Patienten mit diffusen vaskulären Erkrankungen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4), Erhöhung von BUN, Miktionsstörungen
Sehr selten	Harninkontinenz bei Frauen (nach Absetzen des Arzneimittels reversibel)
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	allergische Reaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urticaria, Pruritus), lichenplanusähnliche Reaktionen, Psoriasis oder psoriasiforme Exantheme (wenige Wochen bis zu Jahren nach Behandlungsbeginn), Alopezie
Sehr selten	schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Steven-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
Nicht bekannt	Hyperhidrosis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Bronchitis, Pneumonie, Infektionen des oberen Respirationstrakts, Infektionen des Harntrakts
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Anstieg der Serumtransaminasen (ALAT, ASAT und Gamma-GT)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Asthenie (Müdigkeit)
Häufig	Schmerzen, Infektionen, Fieber, Grippe-ähnliche Symptome, Ödeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Gliederschmerzen, Arthralgie, Arthritis

(3) Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen und Asthenie sind für gewöhnlich mild und treten vor allem zu Behandlungsbeginn auf.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann es in der Titrationsphase mit Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Flüssigkeitsretention kommen (siehe Abschnitt 4.4). Herzinsuffizienz ist eine häufig berichtete Nebenwirkung, sowohl bei mit Placebo behandelten, wie auch bei mit Carvedilol behandelten Patienten (14,5 % bzw. 15,4 % bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt).

Bei herzinsuffizienten Patienten mit Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit, generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder bestehender Niereninsuffizienz wurde unter Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Klasseneffekt

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Aufgrund der betablockierenden Eigenschaften kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein latenter Diabetes mellitus sich manifestiert bzw. ein schon bestehender Diabetes sich verschlechtert und die Blutzuckergegenregulation gehemmt wird.

Psychiatrische Erkrankungen

Wie auch bei anderen Betablockern können in seltenen Fällen Erscheinungen wie Verwirrtheit, Alpträume, Halluzinationen und Psychosen auftreten.

Erkrankungen des Haut- und Unterhautgewebes

Haarausfall

Schwere Hautreaktionen (z.B. Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurden während der Behandlung mit Carvedilol gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harninkontinenz bei Frauen (nach Absetzen des Arzneimittels reversibel)

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:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Sinusknotenstillstand und Herzstillstand kommen. Es können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapie einer Überdosierung

Die Patienten sollten auf die oben beschriebenen Anzeichen und Symptome überwacht werden und nach bestem Ermessen des behandelnden Arztes gemäß der Standardtherapie bei Überdosierung von Betablockern behandelt werden (wie z. B. Atropin, Schrittmachertherapie, Glukagon, Phosphodiesterase-Hemmer wie Amiodaron oder Milrinon, Beta-Sympathomimetika).

Hinweis: Bei schweren Intoxikationen mit Schocksymptomatik ist die Therapie ausreichend lange fortzusetzen, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tiefen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung hängt von der Schwere der Überdosierung ab. Die Gegenmaßnahmen sollten daher bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: C07AG02

Wirkungsmechanismus

Carvedilol ist ein Racemat aus den zwei Stereoisomeren R(+) und S(-), das im therapeutischen Dosisbereich gleichzeitig alpha- und betablockierende Eigenschaften besitzt.

Beide Enantiomere haben die gleichen, für Alpha1-adrenerge Rezeptoren spezifischen Blockierungseigenschaften. In höheren Konzentrationen zeigt Carvedilol schwache bis moderate Kalziumkanalblockierende Eigenschaften.

Das S(-)-Enantiomer hemmt kompetitiv und nicht selektiv Beta-Adrenorezeptoren. Daher wirkt es negativ chrono-, dromo-, bathmo- und inotrop auf das Herz. Es hat keine sympathomimetische Eigenwirkung und ähnlich wie Propranolol eine schwache membranstabilisierende Wirkung. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird gehemmt und die Aktivität von Plasminogen vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zusätzlich zu seinen kardiovaskulären Effekten, die sich aus der im folgenden Abschnitt näher beschriebenen Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren ergeben, reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand durch seine selektive Blockade der Alpha1-Adrenorezeptoren. Darüber hinaus kann seine Kalziumkanal-blockierende Aktivität den Blutfluss in spezifischen Gefäßbetten wie dem Hautkreislauf erhöhen. Durch seine beta-blockierende Wirkung unterdrückt Carvedilol das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wodurch die Freisetzung von Renin reduziert und Flüssigkeitsretention seltener wird. Es mindert eine durch Phenylephrin (ein α 1-Adrenorezeptor-Agonist), aber nicht eine von Angiotensin II hervorgerufene Blutdruckerhöhung.

Es hat sich auch gezeigt, dass Carvedilol organschützende Wirkungen hat, die wahrscheinlich zumindest teilweise auf zusätzliche Eigenschaften über seine adrenerge Rezeptorblockadewirkung hinaus zurückzuführen sind. Es hat starke antioxidative Eigenschaften, die mit beiden Enantiomeren verbunden sind und ist ein Fänger von reaktiven Sauerstoffradikalen. Eine Abnahme des oxidativen Stresses wurde in klinischen Studien durch Messung verschiedener Marker während der chronischen Behandlung von Patienten mit Carvedilol erreicht. Darüber hinaus hat es antiproliferative Wirkungen auf menschliche glatte Gefäßmuskelzellen.

Unter Therapie mit Carvedilol bleibt ein normales Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin erhalten. Bei Hypertonikern mit Dyslipidämien wurde ein günstiger Einfluss auf das Lipidprofil nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zeigten, dass das ausgewogene Verhältnis von Betablockade und Vasodilatation durch Carvedilol zu folgenden Effekten führt:

Hypertonie

Carvedilol senkt den Blutdruck aufgrund einer Kombination aus β -Blockade und α 1-modulierter Vasodilatation. Bei hypertonen Patienten wird die Blutdrucksenkung nicht wie bei reinen Betablockern von einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes begleitet. Die Herzfrequenz wird mäßiggradig gesenkt. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben erhalten. Blutversorgung verschiedener Organe und Gefäßbetten einschließlich Nieren, Skelettmuskeln, Unterarme, Beine, Haut, Gehirn oder die Halsschlagader werden durch Carvedilol nicht beeinträchtigt. Die Häufigkeit von kalten Extremitäten und frühzeitiger Ermüdung bei

körperlicher Aktivität ist reduziert. Bei Langzeittherapie führt Carvedilol zu einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie.

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wirkt Carvedilol antiischämisch und antianginös. Diese Wirkungen bleiben auch in der Langzeittherapie bestehen. Studien zur hämodynamischen Akutwirkung zeigten, dass Carvedilol den Sauerstoffverbrauch am Herzen vermindert und die Sympathikusaktivität herabsetzt; ebenfalls kommt es zu einer Verringerung der ventrikulären Vor- und Nachlast.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkt Carvedilol eine günstige Beeinflussung der Hämodynamik mit Verminderung des linksventrikulären Füllungsdrucks, Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Verringerung der Herzgröße.

In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie (CAPRICORN) an 1.959 Patienten mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von ≤ 40 % oder einem Wandbewegungsindex $\leq 1,3$ % (mit oder ohne symptomatischer Herzinsuffizienz) reduzierte Carvedilol die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 23 % ($p = 0,031$) signifikant, die Gesamtmortalität oder nicht-tödlich verlaufende Myokardinfarkte um 29 % ($p = 0,002$), die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse um 25 % ($p = 0,024$) und die Hospitalisierung aufgrund von nicht-tödlichen Myokardinfarkten um 41 % ($p = 0,014$). Zusätzlich zeigte eine Post-hoc-Analyse, dass Carvedilol die Mortalität und die Hospitalisierung aufgrund schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 17 % ($p = 0,019$) signifikant reduzierte.

Beim kombinierten primären Endpunkt, nämlich Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, konnte allerdings keine statistisch signifikante Reduktion (8 % Reduktion vs. Placebo, $p = 0,297$) gefunden werden.

Chronische Herzinsuffizienz

In einer doppelblinden placebokontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS), wurde 2.289 Patienten mit schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, welche bereits eine optimierte Standardtherapie (z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern, gegebenenfalls Digitalis und/oder Vasodilatoren) erhielten, randomisiert entweder Carvedilol (1.156 Patienten) oder Placebo (1.133 Patienten) verabreicht. Die Patienten litten an einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von < 20 %. Die Gesamtmortalität bezogen auf 1 Jahr lag in der Carvedilolgruppe mit 12,8 % um 35 % niedriger als in der Placebogruppe mit 19,7 % ($p = 0,00013$). Der Vorteil in Bezug auf das Überleben von Patienten war unter Carvediloltherapie innerhalb aller untersuchter Subpopulationen, wie z. B. Hochrisikopatienten (EF < 20 %, häufige Rehospitalisierung), konsistent. Am plötzlichen Herztod sind in der Carvedilolgruppe 41 % Patienten weniger (4,2 % versus 7,8 %) verstorben als in der Placebogruppe.

Die kombinierten sekundären Endpunkte Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung und Mortalität oder Hospitalisierung gleich welcher Ursache lagen in der Carvedilolgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (Reduktion um jeweils 31 %, 27 % bzw. 24 %, alle $p < 0,00004$).

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilolgruppe geringer als in der Placebogruppe (39,0 % versus 45,4 %). Auch in der Titrationsphase fand sich in der Carvedilolgruppe keine häufigere Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zur Placebogruppe. Im gesamten Studienverlauf fand sich in der Carvedilolgruppe eine geringere Rate an Patienten mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (14,6 % versus 21,6 %). Die Mehrzahl der Patienten in der Carvedilolgruppe (69,3 %) erreichte die Zieldosierung von 2 x 25 mg täglich.

Hypertonische Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine post-hoc Analyse von Daten auf Patientenebene der CAPRICORN- und COPERNICUS-Studie schloss 4217 Patienten ein, wovon 2566 Patienten bei Studienstart an chronischer Nierenerkrankung

(CKD) litten ($eGFR \leq 60$ ml/min/1,73 m²). Die Ergebnisse der Subgruppe mit leichter bis mittlerer CKD ($eGFR \geq 45$ ml/min/1,73 m²) zeigten in der Carvedilol-Gruppe (n=749) im Vergleich zur Placebogruppe (n=701) ein niedrigeres relatives Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, zusammengefasste kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, sowie plötzlichen Herztod. Dagegen war in der Subgruppe mit fortgeschrittener CKD ($eGFR < 45$ ml/min/1,73 m²) für diese Endpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen Carvedilol und Placebo (n= 544 vs 572) sichtbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen konnte aufgrund der begrenzten Anzahl und des begrenzten Umfangs der Studien nicht nachgewiesen werden. Die verfügbaren Studien konzentrierten sich auf die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ätiologie von der Erkrankung bei Erwachsenen unterscheidet. Während eine Reihe von Voruntersuchungen und Beobachtungsstudien zu dieser Erkrankung, einschließlich Studien zu Herzinsuffizienz als Folge von Muskeldystrophie, über mögliche positive Wirkungen von Carvedilol berichteten, sind die Beweise für die Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien widersprüchlich und nicht schlüssig. Die Sicherheitsdaten aus diesen Studien zeigen, dass die unerwünschten Ereignisse zwischen den mit Carvedilol behandelten und den Kontrollgruppen im Allgemeinen vergleichbar waren. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl im Vergleich zu Studien an Erwachsenen und dem generellen Fehlen eines optimalen Dosierungsschemas für Kinder und Jugendliche reichen die verfügbaren Daten jedoch nicht aus, um ein pädiatrisches Sicherheitsprofil für Carvedilol zu erstellen. Die Anwendung von Carvedilol bei pädiatrischen Patienten ist daher ein Sicherheitsproblem und wird nicht empfohlen, da wesentliche Informationen über Nutzen und Risiken fehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Carvedilol wird in allen untersuchten Tierspezies und auch beim Menschen fast vollständig in der Leber durch Oxidation und Konjugation zu einer Vielzahl an Metaboliten abgebaut, die hauptsächlich biliär eliminiert werden. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen.

Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen drei aktive Metaboliten mit betablockierender Wirkung. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4'-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13-mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die drei aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen dieser aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der

Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind sehr starke Antioxidanzien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

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

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

Genetischer Polymorphismus

Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien beim Menschen zeigten, dass CYP2D6 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von (*R*)- und (*S*)-Carvedilol spielt. Infolgedessen sind die Plasmakonzentrationen von (*R*)- und (*S*)-Carvedilol bei Langsam-Metabolisierern erhöht. Die Bedeutung des CYP2D6-Genotyps in der Pharmakokinetik von (*R*)- und (*S*)-Carvedilol wurde in Populationspharmakokinetikstudien bestätigt, während andere Studien diese Beobachtung nicht bestätigen konnten. Daraus wurde gefolgert, dass der genetische Polymorphismus von CYP2D6 nur von begrenzter klinischer Bedeutung sein kann.

Diese Einschätzung wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften aufgrund des CYP2D6-Polymorphismus keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakodynamische Reaktion bei gesunden Freiwilligen hatten und dass es keinen Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Genotyp oder Phänotyp und der Carvedilol-Dosis oder der Rate der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz gab.

Elimination

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei der Untersuchung der adrenergen Rezeptorbindung von Carvedilol mittels Radiorezeptor-Assay und seiner Enantiomerkinetik wurde festgestellt, dass sie proportional zur Dosis sind, mit einer insgesamt geglätteten linearen Beziehung zwischen der durch die ergometrische Herzfrequenzsteigerung gemessenen Behandlungsreaktion und der logarithmisch transformierten Dosis, den logarithmisch transformierten Konzentrationen des S-Enantiomers und den Belegungen der beta1-adrenergen Rezeptoren. Ähnlich wie bei anderen Beta-Blockern besteht eine zeitliche Entkopplung zwischen Arzneimittelexposition und pharmakodynamischer Wirkung, da die maximale Wirkung in Bezug auf Herzfrequenz und Blutdruck später erreicht wird als die maximale Plasmakonzentration. Stoffwechselunterschiede, die durch unterschiedliche CYP2D6-Genotypen verursacht werden, führen zu signifikanten pharmakokinetischen Variationen, haben aber keinen Einfluss auf Herzfrequenz, Blutdruck oder Nebenwirkungen, wahrscheinlich aufgrund der Kompensation durch aktive Metaboliten und einer insgesamt flachen Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung. Insgesamt werden Dosis-Wirkungs- und kinetisch-dynamische Beziehungen von Carvedilol durch komplexe Wechselwirkungen zwischen enantiospezifischer Kinetik und Dynamik, Proteinbindung und Beteiligung aktiver Metaboliten bestimmt, wie zuvor in diesem Abschnitt beschrieben.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Studie an 24 japanischen Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte sich, dass die Clearance von Rund S-Carvedilol signifikant niedriger war als bei gesunden Probanden ursprünglich angenommen. Diese Resultate führen zu der Erkenntnis, dass die Pharmakokinetik von R- und S-Carvedilol durch Herzinsuffizienz signifikant beeinflusst wird.

Kinetik bei Hämodialysepatienten

Nach einer Applikation von 10 mg Carvedilol per os konnte eine maximale Plasmakonzentration nach 1 - 5 Stunden sowohl an Dialysetagen wie an "dialysefreien" Tagen festgestellt werden. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung passiert Carvedilol die Dialysemembran nicht. Es erfolgt keine Kumulation, denn nach 24 Stunden konnte keine Substanz im Plasma mehr nachgewiesen werden.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst.

Studien zeigten, dass es bei älteren Patienten mit Hypertonie zu keinen Abweichungen im Nebenwirkungsprofil kam im Vergleich zu jüngeren Patienten.

In einer anderen Studie, in die ältere Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen wurden, ergaben sich keine Unterschiede in Hinblick auf die gemeldeten Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die für jüngere Patienten gemeldet wurden. Deshalb ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität und Mutagenität

Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen mit Dosen bis zu 75 mg/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag (das 38- bis 100-fache der Tageshöchstdosis für den Menschen [MRHD¹]) ergaben keinen Hinweis auf einen kanzerogenen Effekt von Carvedilol.

In-vitro- und *In-vivo*-Tests ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential von Carvedilol.

Reproduktionstoxizität

Die Verabreichung von Carvedilol an Ratten und Kaninchen in Dosen von 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg (das 38- bis 100-fache der Tageshöchstdosis für den Menschen) zeigte embryotoxische Effekte (erhöhte Todesrate nach Implantation des Embryos), führte aber zu keinen substanzbedingten Missbildungen. Die Verabreichung von Carvedilol an trächtige Ratten in maternal-toxischen Dosen (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 -fache der Tageshöchstdosis für den Menschen) resultierte in einer Beeinträchtigung der Fertilität. Dosen von > 60 mg/kg (> 30 -fache der Tageshöchstdosis für den Menschen) verursachten Wachstums- und Entwicklungsretardation bei Jungtieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose.
Lactosemonohydrat.
Povidon K25.
Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei.
Crospovidon.
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Alu/Alu) und Plastik-Behältnis.
Packungsgrößen: 10,14, 28, 30, 50, 56, 60, 100 und 250.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carvedilol Alternova 6,25 mg – Tabletten Z.Nr.: 1-25078
Carvedilol Alternova 12,5 mg - Tabletten Z.Nr.: 1-25079
Carvedilol Alternova 25 mg - Tabletten Z.Nr.: 1-25081

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.10.2003
Datum der Verlängerung der Zulassung 02.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig