

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carvedilol 1A Pharma 6,25 mg – Tabletten
Carvedilol 1A Pharma 12,5 mg – Tabletten
Carvedilol 1A Pharma 25 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carvedilol 1A Pharma 6,25 mg – Tabletten
Eine Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Carvedilol 1A Pharma 12,5 mg – Tabletten
Eine Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Carvedilol 1A Pharma 25 mg – Tabletten
Eine Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Carvedilol 1A Pharma 6,25 mg – Tabletten:
Gelbe, runde, konvexe, teilbare Tablette mit einer druckempfindlichen Bruchkerbe, Kodierung C2.

Carvedilol 1A Pharma 12,5 mg – Tabletten:
Altrosa, runde, konvexe, teilbare Tablette mit einer druckempfindlichen Bruchkerbe, Kodierung C3.

Carvedilol 1A Pharma 25 mg – Tabletten:
Weiße, runde, konvexe, teilbare Tablette mit einer druckempfindlichen Bruchkerbe, Kodierung C4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carvedilol ist in 5 Stärken erhältlich: 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg.

Essentielle Hypertonie: Carvedilol kann zur Behandlung der Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, angewendet werden, insbesondere zusammen mit Thiaziddiuretika. Eine einmal tägliche Einnahme wird empfohlen. Die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt jedoch 25 mg und die empfohlene Tageshöchst-dosis 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. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in Zeitabständen von 2 Wochen oder in größeren Abständen weiter erhöht werden.

Ältere Patienten: Die empfohlene Anfangsdosis bei Hypertonie beträgt einmal täglich 12,5 mg. Diese Dosis kann auch für die Weiterbehandlung ausreichend sein. Bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen kann diese Dosis jedoch schrittweise in Zeitabständen von 2 Wochen oder in größeren Abständen weiter 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. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in Zeitabständen von 2 Wochen oder in größeren Abständen weiter erhöht werden. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 100 mg, verteilt auf zwei Dosen (zweimal täglich).

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. Diese Dosis entspricht der empfohlenen Tageshöchstdosis.

Herzinsuffizienz:

Behandlung einer mäßigen bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Änderung der NYHA-Klasse, keine stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss seit mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung stabil sein. Außerdem sollte der Patient eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion haben, die Herzfrequenz sollte > 50 Schläge pro Minute und der systolische Blutdruck > 85 mmHg betragen (siehe Abschnitt 4.3).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 3,125 mg für zwei Wochen. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Carvedilol-Dosis in Zeitabständen von 2 Wochen oder in größeren Abständen weiter erhöht werden, zunächst auf zweimal täglich 6,25 mg, dann auf zweimal täglich 12,5 mg und schließlich auf zweimal täglich 25 mg. Es wird empfohlen, die Dosierung auf die höchste vom Patienten tolerierte Dosis zu steigern.

Die empfohlene Höchstdosis 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, sofern die Herzinsuffizienz nicht schwer ist. Eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich 50 mg sollte vorsichtig und unter engmaschiger ärztlicher Überwachung des Patienten erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung kann es vorübergehend zu einer Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz kommen, insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder hochdosierter Diuretikatherapie. Dies erfordert in der Regel kein Absetzen der Behandlung, die Dosis sollte in diesem Fall jedoch nicht erhöht werden. Nach Beginn der Behandlung oder nach einer Dosiserhöhung sollte der Patient von einem Internisten/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Erhöhung der Dosis sollte der Patient auf potenzielle Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder auf Symptome einer übermäßigen Vasodilatation untersucht werden (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus). Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention wird behandelt, indem die Diuretikadosis erhöht wird. Die Carvedilol-Dosis sollte erst erhöht werden, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Bei Auftreten einer Bradykardie oder einer Verlängerung der AV-Überleitung sollte zuerst der Digoxin-Spiegel überprüft werden.

Gelegentlich kann es notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen. Selbst in diesen Fällen kann die Einstellung der Carvedilol-Dosis häufig erfolgreich fortgesetzt werden.

Falls die Therapie mit Carvedilol für länger als 2 Wochen unterbrochen wird, sollte sie mit einer Dosierung von zweimal täglich 3,125 mg wieder aufgenommen und gemäß der oben gegebenen Dosierungsempfehlungen schrittweise wieder erhöht werden.

Niereninsuffizienz: Die Dosierung muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Allerdings ergibt sich aus den pharmakokinetischen Parametern kein Hinweis darauf, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung von Carvedilol erforderlich ist.

Mäßige Leberfunktionsstörung: Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren). Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol vor.

Ältere Patienten: Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkungen von Carvedilol reagieren und sollten sorgfältiger überwacht werden.

Wie andere Betablocker und insbesondere bei Koronarpatienten sollte Carvedilol schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten müssen nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Patienten mit Herzinsuffizienz wird jedoch empfohlen, die Carvedilol-Tabletten mit Nahrung zu sich zu nehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie verringert wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Carvedilol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz
- Klinisch manifeste Leberfunktionsstörungen
- Bronchospasmus oder Asthma in der Anamnese
- AV-Block II. oder III. Grades (außer Patienten mit permanentem Herzschrittmacher)
- Schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) Kardiogener Schock
- Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block)
- Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mmHg)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische Stauungsherzinsuffizienz

Bei Patienten mit Stauungsinsuffizienz kann während der Dosiseinstellung von Carvedilol eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention auftreten. Bei Auftreten solcher Symptome sollte die Diuretikadosis erhöht werden. Die Carvedilol-Dosis sollte erst erhöht werden, wenn sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat. Gelegentlich kann es notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder in seltenen Fällen die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen. Solche Episoden stehen einer anschließenden erfolgreichen Dosiseinstellung von Carvedilol nicht entgegen. Carvedilol sollte in Kombination mit Digitalisglykosiden mit Vorsicht angewendet werden, da beide Wirkstoffe die AV-Überleitungszeit verlängern.

Nierenfunktion bei Stauungsherzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck (systolischer BD <100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit und generalisierter Gefäßkrankheit und/oder mit zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde unter der Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Vor Beginn einer Behandlung mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein und sollte seit mindestens 48 Stunden einen ACE-Hemmer in einer seit mindestens 24 Stunden stabilen Dosierung erhalten.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Carvedilol sollte bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit bronchospastische Komponente, die keine orale oder inhalative Medikation erhalten mit Vorsicht angewendet werden. Die Verabreichung sollte nur erfolgen, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann es in Folge einer plötzlichen Zunahme des Atemwegwiderstandes zu respiratorischem Distress kommen. Zu Beginn der Therapie mit Carvedilol und bei der DosisEinstellung müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Die Carvedilol-Dosis muss reduziert werden, wenn während der Behandlung Anzeichen eines Bronchospasmus auftreten.

Diabetes

Bei der Anwendung von Carvedilol bei Patienten mit Diabetes mellitus ist Vorsicht geboten, da Carvedilol die Frühzeichen und -symptome einer Hypoglykämie maskieren oder abschwächen kann. Bei Patienten mit Diabetes und chronischer Herzinsuffizienz kann die Anwendung von Carvedilol zu einer Verschlechterung der Blutzuckereinstellung führen.

Periphere Gefäßkrankheit

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripherer Gefäßkrankheit mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker Symptome einer arteriellen Insuffizienz auslösen oder verschlechtern können.

Raynaud Syndrom

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud Syndrom) mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer Symptomexazerbation kommen kann.

Thyreotoxikose

Carvedilol kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

Anästhesie und große chirurgische Eingriffe

Bei Patienten, die sich einer Operation in Vollnarkose unterziehen, ist wegen der synergistischen negativ-inotropen Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika Vorsicht geboten.

Bradykardie

Carvedilol kann eine Bradykardie induzieren. Wenn die Pulsfrequenz des Patienten auf unter 55 Schläge pro Minute abnimmt, sollte die Dosierung von Carvedilol reduziert werden.

Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Carvedilol bei Patienten mit bekannten schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und bei Patienten, die sich einer Hyposensibilisierungstherapie unterziehen, ist Vorsicht geboten, da Betablocker die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen können.

Psoriasis

Patienten, bei denen unter einer Therapie mit Betablockern eine Psoriasis aufgetreten war, dürfen Carvedilol erst nach Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung von Kalziumantagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder mit anderen Antiarrhythmika behandelt werden, ist eine sorgfältige Überwachung von EKG und Blutdruck erforderlich.

Phäochromozytom

Patienten mit Phäochromozytom sollten vor Anwendung irgendeines Betablockers einen Alphablocker erhalten. Obwohl Carvedilol sowohl alpha- als auch betablockierende pharmakologische Aktivität besitzt, gibt es zur Anwendung bei dieser Erkrankung keine Erfahrungen. Deshalb ist bei der Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf Phäochromozytom Vorsicht geboten.

Prinzmetal-Angina

Arzneimittel mit nicht selektiver betablockierender Aktivität können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina pektanginöse Beschwerden hervorrufen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Carvedilol bei diesen Patienten; jedoch könnte die alphablockierende Aktivität von Carvedilol solche Symptome verhindern. Deshalb ist bei der Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina Vorsicht geboten.

Kontaktlinsen

Kontaktlinsenträger sollten auf die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses hingewiesen werden.

Absetzsyndrom

Die Behandlung mit Carvedilol sollte nicht abrupt beendet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Carvedilol sollte schrittweise (über einen Zeitraum von 2 Wochen) abgesetzt werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Carvedilol ist sowohl ein Substrat als auch ein Hemmstoff von P-Glycoprotein. Deshalb kann die Bioverfügbarkeit von durch P-Glycoprotein transportierten Wirkstoffen bei gleichzeitiger Verabreichung von Carvedilol erhöht sein. Außerdem kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch Induktoren oder Inhibitoren von P-Glycoprotein verändert werden.

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern. Dies führt zu erhöhten oder verminderten Plasmakonzentrationen von R- und S-Carvedilol. Einige bei Patienten oder gesunden Probanden beobachteten Beispiele sind unten aufgelistet. Die Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Digoxin: Die Digoxin-Konzentrationen sind um etwa 15 % höher, wenn Digoxin gleichzeitig mit Carvedilol verabreicht wird. Sowohl Digoxin als auch Carvedilol verlängern die AV-Überleitungszeit. Es wird empfohlen, bei der Einleitung, Dosisanpassung oder Beendigung einer Behandlung mit Carvedilol die Digoxin-Spiegel häufiger zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin: In einer Studie bei 12 gesunden Probanden senkte die Verabreichung von Rifampicin die Plasmaspiegel von Carvedilol um etwa 70 %. Dies ist höchstwahrscheinlich durch die Induktion von P-Glycoprotein bedingt, die zu einer Abnahme der intestinalen Resorption von Carvedilol führt.

Ciclosporin: Zwei Studien bei Patienten nach Nieren- und Herztransplantationen, die orales Ciclosporin erhielten, zeigten einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ciclosporin nach Beginn einer Behandlung mit Carvedilol. Die Ciclosporin-Dosis musste bei etwa 30 % der Patienten reduziert werden, um die Ciclosporin-Konzentrationen im therapeutischen Bereich zu halten, während bei den übrigen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich war. Die Ciclosporin-Dosis wurde bei diesen Patienten im Durchschnitt um etwa 20 % reduziert. Aufgrund der breiten interindividuellen Variabilität bei der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentrationen nach Beginn einer Carvedilol-Therapie engmaschig zu überwachen und die Ciclosporin-Dosis entsprechend anzupassen.

Amiodaron: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz verringerte Amiodaron die Clearance von S-Carvedilol. Dies ist wahrscheinlich auf eine Inhibition von CYP2C9 zurückzuführen. Die mittlere Plasmakonzentration von R-Carvedilol blieb unverändert. Daher besteht das potenzielle Risiko einer verstärkten Betablockade infolge eines Anstiegs der Plasmakonzentration von S-Carvedilol.

Fluoxetin: In einer randomisierten Crossover-Studie bei 10 Patienten mit Herzinsuffizienz führte die gleichzeitige Anwendung von Fluoxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol mit einem Anstieg der mittleren AUC des R(+)-Enantiomers um 77 %. Jedoch wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, Blutdruck oder Herzfrequenz beobachtet.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin oder orale Antidiabetika: Wirkstoffe mit betablockierenden Eigenschaften können die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika verstärken. Die Anzeichen einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere Tachykardie). Bei mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelten Patienten wird daher eine regelmäßige Überwachung der Blutzuckerspiegel empfohlen.

Wirkstoffe, die zu einer Katecholamin-Depletion führen: Patienten, die sowohl Wirkstoffe mit betablockierenden Eigenschaften als auch ein Arzneimittel nehmen, das zur Depletion von Katecholaminen führen kann (z. B. Reserpin und Monoaminoxidasehemmer), sollten engmaschig auf Anzeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie überwacht werden.

Digoxin: Die kombinierte Anwendung von Betablockern und Digoxin kann zu einer additiven Verlängerung der atrioventrikulären (AV) Überleitungszeit führen.

Verapamil, Diltiazem, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika: Diese können in Kombination mit Carvedilol das Risiko von Störungen der AV-Überleitung erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Clonidin: Die gleichzeitige Verabreichung von Clonidin und Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften kann die blutdruck- und herzfrequenzsenkenden Wirkungen verstärken. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte zuerst der Betablocker abgesetzt werden. Die Behandlung mit Clonidin kann dann einige Tage später unter schrittweiser Dosisreduktion beendet werden.

Kalziumantagonisten (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carvedilol und Diltiazem wurden in Einzelfällen Überleitungsstörungen (selten mit hämodynamischer Beeinträchtigung) beobachtet. Wie bei anderen Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften wird empfohlen, bei oraler Verabreichung von Carvedilol zusammen mit

Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ EKG und Blutdruck zu überwachen.

Antihypertonika: Wie andere Wirkstoffe mit betablockierender Aktivität kann Carvedilol die Wirkung anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel verstärken, die blutdrucksenkend wirken (z. B. α 1-Rezeptorantagonisten) oder deren Nebenwirkungsprofil Hypotonie beinhaltet.

Anästhetika: Bei einer Narkose wird wegen der synergistischen negativ-inotropen und blutdrucksenkenden Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika eine sorgfältige Überwachung der Vitalparameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

NSAR: Die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Betablockern kann zu einem Blutdruckanstieg führen und die Blutdruckeinstellung beeinträchtigen.

Beta-agonistische Bronchodilatoren: Nicht kardioselektive Betablocker heben die bronchienerweiternden Wirkungen beta-agonistischer Bronchodilatoren auf. Es wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit Carvedilol bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, den Geburtsverlauf und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Carvedilol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt. Betablocker vermindern die Plazentaperfusion mit der Folge, dass es zum intrauterinen Tod des Feten oder zu Fehl- und Frühgeburten kommen kann. Außerdem können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen unerwünschte Reaktionen auftreten (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie). In der postnatalen Phase besteht bei Neugeborenen ein erhöhtes Risiko kardialer und pulmonaler Komplikationen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine überzeugenden Hinweise auf eine Teratogenität von Carvedilol (siehe auch Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien wiesen nach, dass Carvedilol oder seine Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Carvedilol in die Muttermilch übergeht. Das Stillen wird daher während der Behandlung mit Carvedilol nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Carvedilol auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wegen der individuell unterschiedlichen Reaktionen (z. B. Schwindelgefühl, Müdigkeit) kann die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne festen Halt beeinträchtigt sein. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung, nach Dosiserhöhungen, beim Wechsel auf ein anderes Präparat und in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist nicht dosisabhängig. Ausnahmen sind Schwindel, Sehstörungen und Bradykardie.

(b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das Risiko für die meisten Nebenwirkungen von Carvedilol ist bei allen Anwendungsgebieten ähnlich. Ausnahmen werden in Unterabschnitt (c) beschrieben.

	SEHR HÄUFIG ($\geq 1/10$)	HÄUFIG ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)	GELEGEN- LICH ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$)	SELTEN ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$)	SEHR SELTEN($< 1/10.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Thrombozytopenie	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckerkontrolle/Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus				
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, depressive Verstimmung	Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen		Präsynkope, Synkope, Parästhesien		
Augenerkrankungen		Sehstörungen, verminderter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizung			
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz	Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberladung	Atrioventrikulärer Block, Angina pectoris		

	SEHR HÄUFIG ($\geq 1/10$)	HÄUFIG ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)	GELEGENLICH ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$)	SELTEN ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$)	SEHR SELTEN ($< 1/10.000$)
Gefäßerkran- kungen	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten, periphere Gefäßerkran- kung, Exazerbation von Claudicatio intermittens und Raynaud Syndrom)			
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und Mediastinums		Dyspnoe, Lungenödem, bei prädisponierte n Patienten Asthma		Verstopfte Nase	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen			
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen (z. B. allergische Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriatische und Lichenplanus-ähnliche Hautläsionen), Alopezie		Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gliederschmerzen			

	SEHR HÄUFIG (≥1/10)	HÄUFIG (≥1/100 und < 1/10)	GELEGENLICH (≥1/1000 und <1/100)	SELTEN (≥1/10.000 und <1/1000)	SEHR SELTEN(< 1/10.000)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit generalisierter Gefäßkrankung und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen		Verschlechterung der Nierenfunktion	Harninkontinenz bei Frauen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (Fatigue)	Schmerzen			

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen und Asthenie sind in der Regel leicht und treten meist zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz können während der Dosiseinstellung von Carvedilol eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und eine Flüssigkeitsretention auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis wurde sowohl bei mit Placebo als auch bei mit Carvedilol behandelten Patienten häufig angegeben (14,5 % bzw. 15,4 % bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzkrankheit und generalisierter Gefäßkrankheit und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde unter der Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Als Klasse können Beta-Adrenorezeptorenblocker dazu führen, dass ein latenter Diabetes manifest wird, sich ein manifester Diabetes verschlechtert und die Blutzuckerregulation gehemmt wird.

Carvedilol kann bei Frauen eine Harninkontinenz verursachen, die nach Absetzen des Arzneimittels 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 Zeichen

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

Behandlung

Neben allgemeinen supportiven Maßnahmen müssen die Vitalparameter überwacht und nötigenfalls unter intensivmedizinischen Bedingungen korrigiert werden.

Bei einer übermäßigen Bradykardie kann Atropin verwendet werden, während zur Unterstützung der ventrikulären Funktion die intravenöse Gabe von Glucagon oder Sympathomimetika (Dobutamin, Isoprenalin) empfohlen wird. Falls eine positiv-inotrope Wirkung erforderlich ist, können Phosphodiesterasehemmer (PDE) in Betracht gezogen werden. Wenn das Intoxikationsprofil durch eine periphere Vasodilatation dominiert wird, sollte unter ständiger Kreislaufüberwachung Norfenephrin oder Noradrenalin verabreicht werden. Bei einer therapierefraktären Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie eingeleitet werden.

Bei einem Bronchospasmus sollten Beta-Sympathomimetika (als Aerosol oder intravenös) gegeben werden. Alternativ kann auch Aminophyllin als langsame intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht werden. Bei Auftreten von Krampfanfällen wird eine langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.

Ein Fällen einer schweren Überdosierung mit Schocksymptomatik muss die supportive Behandlung ausreichend lange fortgeführt werden, d. h. bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, da eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und eine Umverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu erwarten sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Betablocker, ATC-Code: C07AG02

Carvedilol ist ein vasodilatierender nichtselektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand über eine selektive Alpha1-Rezeptorenblockade reduziert und das Renin-Angiotensin-System über eine nichtselektive Betablockade unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität ist reduziert und eine Flüssigkeitsretention tritt nur selten auf.

Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Es hat wie Propranolol membranstabilisierende Eigenschaften.

Carvedilol ist ein Razemat aus zwei Stereoisomeren. In Tiermodellen zeigten beide Enantiomere eine alphablockierende Aktivität. Die nichtselektive Beta1- und Beta2-Adrenorezeptorenblockade ist hauptsächlich dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seinen Metaboliten wurden in Tiermodellen in vitro und in vivo nachgewiesen. In vitro wurden sie in einer Reihe menschlicher Zelltypen belegt.

Bei Patienten mit Hypertonie ist eine Blutdrucksenkung nicht von einem Anstieg des peripheren Widerstandes begleitet, wie dies bei reinen Betablockern beobachtet wird. Die Herzfrequenz wird geringfügig gesenkt. Das Herzschlagvolumen bleibt unverändert. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben ebenso wie der periphere Blutfluss im normalen Bereich. Deshalb werden nur selten kalte Extremitäten beobachtet, während dies mit Betablockern häufig der Fall ist. Bei Patienten mit Hypertonie erhöht Carvedilol die Noradrenalin-Konzentration im Plasma.

Bei einer längeren Behandlung von Patienten mit Angina pectoris wurde eine antiischämische und schmerzlindernde Wirkung von Carvedilol beobachtet. Hämodynamische Untersuchungen wiesen nach, dass Carvedilol die ventrikuläre Vor- und Nachlast senkt. Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Stauungsinsuffizienz hat Carvedilol eine günstige Wirkung auf die Hämodynamik sowie auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Herzgröße. Carvedilol senkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Mortalität und reduziert die Notwendigkeit kardiovaskulär bedingter Krankenhausbehandlungen.

Carvedilol hat keinen negativen Effekt auf das Serumlipidprofil oder Elektrolyte. Das Verhältnis von HDL (High-density-Lipoproteinen) und LDL (Low-density-Lipoproteinen) bleibt normal.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Beschreibung. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung von Carvedilol beträgt etwa 25 %. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 1 Stunde nach der Verabreichung erreicht. Zwischen Dosis und Plasmakonzentration besteht eine lineare Korrelation. Bei Patienten mit langsamer Hydroxylierung von Debrisoquin waren die Plasmakonzentrationen von Carvedilol bis zu 2- bis 3-mal höher als bei schnellen Metabolisierern von Debrisoquin. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, verlängert jedoch die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Carvedilol ist eine stark lipophile Verbindung. Es wird zu etwa 98 % bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Carvedilol beträgt etwa 2 l/kg. Der First-Pass-Effekt nach oraler Gabe macht etwa 60-75 % aus.

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol liegt bei 6 bis 10 Stunden. Die Plasmaclearance beträgt etwa 590 ml/min. Die Elimination erfolgt hauptsächlich biliär. Der Ausscheidung von Carvedilol erfolgt in erster Linie über die Fäzes. Ein geringerer Teil wird in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden.

Carvedilol wird in hohem Ausmaß zu verschiedenen Metaboliten abgebaut, die hauptsächlich über die Galle ausgeschieden werden. Die Metabolisierung von Carvedilol in der Leber erfolgt vor allem durch Oxidation des aromatischen Rings und Glukuronidierung. Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen drei aktive Metaboliten mit betablockierender Aktivität. Diese drei aktiven Metaboliten haben eine im Vergleich zu Carvedilol schwache vasodilatierende Wirkung. Präklinische Studien zeigen, dass der 4'-Hydroxyphenolmetabolit eine 13-mal stärkere betablockierende Aktivität als Carvedilol hat. Allerdings sind die Konzentrationen des Metaboliten beim Menschen etwa 10-mal niedriger als die von Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind stark wirksame Antioxidanzien mit einer 30- bis 80-fach höheren Potenz als Carvedilol.

Eigenschaften bei Patienten. Die Pharmakokinetik von Carvedilol wird durch das Alter beeinflusst; die Plasmakonzentrationen sind bei älteren Menschen etwa 50 % höher als bei jüngeren. In einer Studie bei 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 hypertensiven Patienten mit mäßiger (Kreatininclearance 20-30 ml/min) oder schwerer (Kreatininclearance

< 20 ml/min) Niereninsuffizienz wurde ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Carvedilol um etwa 40 55 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Die Ergebnisse variierten jedoch sehr stark.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten und Mäusen zeigte sich bei Dosen von 75 mg/kg bzw. 200 mg/kg Carvedilol kein karzinogenes Potenzial (das 38 bis 100-Fache der Tageshöchstdosis beim Menschen).

In Studien bei Säugetieren oder anderen Tieren zeigte Carvedilol weder in vitro noch in vivo ein mutagenes Potenzial.

Nach Verabreichung hoher Carvedilol-Dosen an trächtige Ratten (≥ 200 mg/kg = \geq das 100-Fache der Tageshöchstdosis beim Menschen) wurden unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft und Fertilität beobachtet. Das körperliche Wachstum und die Entwicklung der Feten waren bei Dosen von ≥ 60 mg/kg (\geq das 30-Fache der Tageshöchstdosis beim Menschen) verzögert. Eine Embryotoxizität (erhöhte Mortalität nach Implantation des Embryos) trat auf; bei Ratten oder Kaninchen fanden sich jedoch bei Dosen von 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg (das 38- bis 100-Fache der Tageshöchstdosis beim Menschen) keine Fehlbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Crospovidon

Povidon K30

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Farbstoffe:

Die 6,25 mg Tabletten enthalten zusätzlich Eisenoxid, gelb (E172)

Die 12,5 mg Tabletten enthalten zusätzlich Eisenoxid, rot (E172) und Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Polyethylen-(PE-HD-)Behältnisse und Verschlüsse: Im Originalbehältnis aufbewahren.
Blisterpackung (Al/PVC): Im Originalbehältnis aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylen-(PE-HD-)Behältnisse und Verschlüsse: 28, 30, 60, 100, 250 und 500 Tabletten.

Blisterpackung (Al/PVC): 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 98, 98 x 1 und 100 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

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Carvedilol 1A Pharma 6,25 mg – Tabletten: 1-24933

Carvedilol 1A Pharma 12,5 mg – Tabletten: 1-24934

Carvedilol 1A Pharma 25 mg – Tabletten: 1-24935

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.05.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 04.03.2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig