

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Carvedilol axcount 3,125 mg, Tabletten  
Carvedilol axcount 6,25 mg, Tabletten  
Carvedilol axcount 12,5 mg, Tabletten  
Carvedilol axcount 25 mg, Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Carvedilol

Carvedilol axcount 3,125 mg:  
1 Tablette enthält 3,125 mg Carvedilol.

Carvedilol axcount 6,25 mg:  
1 Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Carvedilol axcount 12,5 mg:  
1 Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Carvedilol axcount 25 mg:  
1 Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tabletten

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Carvedilol axcount 3,125 mg/ Carvedilol axcount 6,25 mg:

Stabile chronische Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs - zusätzlich zu Diuretika und ACE-Hemmern und optional Digitalis.

Carvedilol axcount 12,5 mg/ Carvedilol axcount 25 mg:

- essentielle Hypertonie
- chronisch stabile Angina pectoris
- stabile chronische Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs - zusätzlich zu Diuretika und ACE-Hemmern und optional Digitalis.

#### Hinweis (zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz):

Die Carvedilol axcount Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt ist, d.h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Carvedilol axcount zumindest für vier Wochen stabil gewesen sein.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### *Essentielle Hypertonie*

Die Therapie sollte mit 12,5 mg Carvedilol an den ersten beiden Tagen begonnen werden. Danach kann mit 25 mg Carvedilol einmal täglich weiterbehandelt werden. Im Allgemeinen genügt 25 mg Carvedilol pro Tag.

Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis nach frühestens 14 Tagen auf 2 x 25 mg

Carvedilol, über den Tag verteilt, erhöht werden.

Eine Einzeldosis von 25 mg bzw. eine Tagesmenge von 50 mg Carvedilol darf nicht überschritten werden.

##### *Chronisch stabile Angina pectoris*

Die Therapie sollte mit 2 x 12,5 mg Carvedilol an den ersten beiden Tagen begonnen werden. Danach sollte mit 2 x 25 mg Carvedilol täglich weiterbehandelt werden. Im Allgemeinen genügen 2 x 25 mg Carvedilol über den Tag verteilt. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis nach frühestens 14 Tagen auf 2 x 50 mg Carvedilol, über den Tag verteilt, erhöht werden.

##### *Chronische Herzinsuffizienz*

Die Initialdosis beträgt zweimal täglich 3,125 mg Carvedilol über zwei Wochen. Wenn diese Dosis vertragen wird, sollte die Dosis in Intervallen von jeweils mindestens zwei Wochen auf 2 x 6,25 mg Carvedilol, dann 2 x 12,5 mg und danach auf 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag erhöht werden. Dabei sollte die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden. Die minimal effektive Dosierung beträgt zweimal täglich 6,25 mg Carvedilol. Die maximale Dosierung beträgt in der Regel 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag. Nur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz mit einem Körpergewicht über 85 kg kann unter intensiver Überwachung des Patienten vorsichtig versucht werden, die Dosierung auf maximal 2 x 50 mg Carvedilol pro Tag zu erhöhen.

Die Dosis von Carvedilol axcount darf nur erhöht werden, wenn der klinische Zustand zufriedenstellend und stabil ist, d.h. wenn keine Symptome hinsichtlich Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder klinisch relevante Nebenwirkungen - insbesondere solche, die aus einer Vasodilatation (z.B. Blutdruckabfall, Schwindel) resultieren - bestehen. Vor jeder Dosissteigerung sind die Patienten daher insbesondere in Hinblick auf die o.g. Symptome zu untersuchen. Des Weiteren müssen vor allem während der Therapieeinstellung (Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis) häufig und regelmäßig ärztliche Untersuchungen (z.B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus) erfolgen. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik bzw. Nebenwirkungen aufgrund der Carvedilol axcount vermittelten Vasodilatation treten oft nur vorübergehend auf und sollten durch eine vorübergehende Reduktion - oder gegebenenfalls Absetzen von Carvedilol axcount - behandelt werden. Ist aber die Symptomatik vorrangig durch Flüssigkeitsretention bedingt, kann zunächst die Diuretika-Dosis erhöht werden.

Die erforderliche Erhaltungsdosis muss für jeden Patienten individuell unter strenger ärztlicher Überwachung ermittelt werden. Die Langzeittherapie sollte dann mit der jeweils höchsten vertragenen Dosierung erfolgen.

Falls die Therapie mit Carvedilol axcount länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, soll die Therapie mit 3,125 mg - zweimal pro Tag über 2 Wochen - wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise individuelle Einstellung - wie oben angegeben - erfolgen.

##### *Dosierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion*

Die erforderliche Dosis muss für jeden Patienten individuell ermittelt werden. Auf der Basis der pharmakokinetischen Parameter von Carvedilol bei Herzinsuffizienz allein ist keine Dosisanpassung von Carvedilol axcount erforderlich.

##### *Dosierung bei älteren Patienten*

###### *- Bei essentieller Hypertonie*

Zu Therapiebeginn werden auch für ältere Patienten täglich 12,5 mg Carvedilol empfohlen. Mit dieser Dosierung konnte bei einigen Patienten auch in der Langzeitbehandlung eine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis in Intervallen von mindestens 14 Tagen bis auf die Maximaldosen (Einzeldosis von 25 mg bzw. eine Tageshöchstmenge von 50 mg Carvedilol) erhöht werden.

###### *- Bei chronisch stabiler Angina pectoris*

Bei älteren Patienten sollte die Dosis von 2 x 25 mg Carvedilol, über den Tag verteilt, nicht überschritten werden.

##### *Allgemeine Hinweise zur Anwendung*

Die Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Es wird empfohlen, Carvedilol axcount zusammen mit den Mahlzeiten einzunehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert wird (und somit möglicherweise orthostatische Effekte vermindert werden können). Die Behandlung mit Carvedilol axcount ist in der Regel eine Langzeittherapie und soll - wenn möglich - nicht abrupt abgesetzt, sondern über 1 bis 2 Wochen ausschleichend beendet werden.

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

Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen vor. Carvedilol axcount sollte daher bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

##### *Ältere Patienten*

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Carvedilol axcount darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Carvedilol bzw. den sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels
- kardiogenem Schock
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- akuter Lungenembolie
- Prinzmetal Angina
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg),
- Bradykardie (Patienten, die wegen Herzinsuffizienz mit Carvedilol axcount behandelt werden, sollten eine Ruheherzfrequenz  $\geq$  65/min haben)
- AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknotensyndrom, sinuatrialem Block (Ausnahme: Schrittmacher-Therapie)
- Cor pulmonale

- Asthma bronchiale oder sonstigen Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z.B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung)
- unbehandeltem Phäochromozytom
- klinisch relevanten Leberfunktionsstörungen
- metabolischer Azidose
- gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
- gleichzeitiger i.v. Therapie mit Verapamil, Diltiazem oder anderen Antiarrhythmika
- während der Stillzeit.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carvedilol axcount kann bei essentieller Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere zusammen mit Thiazid-Diuretika, angewendet werden. Wenn eine (Vor-) Behandlung mit Diuretika besteht, wird empfohlen, diese - falls möglich - gegebenenfalls vor Beginn der Carvedilol axcount Therapie kurzfristig abzusetzen, um einen möglicherweise übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, soll Carvedilol axcount nicht angewendet werden bei labiler oder sekundärer Hypertonie, kompletten Schenkelblockbildern, Neigung zu Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase), akuten entzündlichen Herzerkrankungen, hämodynamisch wirksamen Veränderungen der Herzklappen oder des Herzausflustraktes, Endstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen sowie gleichzeitiger Therapie mit  $\alpha_1$ -Rezeptorantagonisten oder  $\alpha_2$ -Rezeptorantagonisten.

Patienten mit Phäochromozytom dürfen erst nach ausreichender  $\alpha$ -Rezeptorenblockade mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern therapiert werden. Da für Carvedilol axcount keine entsprechenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte es bei Verdacht auf Phäochromozytom nicht angewendet werden.

Sollten - in begründeten Ausnahmefällen - Carvedilol axcount und Clonidin gleichzeitig angewendet werden, darf Clonidin erst dann stufenweise abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Behandlung mit Carvedilol axcount beendet worden ist.

Da für die Anwendung von Carvedilol axcount bei Patienten mit instabiler Angina pectoris nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte es bei dieser Symptomatik nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da nicht auszuschließen ist, dass ein plötzliches Absetzen von Carvedilol axcount - insbesondere bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris oder solchen mit ischämiebedingter Herzinsuffizienz - gehäufte und/oder intensivere Angina-pectoris-Anfälle, selten auch Herzinfarkte sowie kurzfristig übermäßige, abrupte Blutdruckanstiege verursachen kann, sollte die Behandlung mit Carvedilol axcount nicht abrupt beendet werden. Es empfiehlt sich eine schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen. Falls notwendig, sollte gleichzeitig eine antianginöse Ersatztherapie eingeleitet werden, um einer Verschlechterung der Angina pectoris vorzubeugen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Carvedilol axcount soll grundsätzlich immer zusätzlich zu der Herzinsuffizienz-Standardtherapie - bestehend aus Diuretika, Digitalis, ACE-Hemmern und/oder anderen Vasodilatoren - eingesetzt werden. Die Carvedilol axcount Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil

eingestellt ist, d.h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Carvedilol axcount zumindest für vier Wochen stabil sein.

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA  $\geq$  III), Salz- und /oder Flüssigkeitsmangel (z.B. hochdosierte Diuretika-Therapie), aber auch bei Älteren ( $\geq$  70 Jahre) oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck (z.B. systolisch  $<$  100 mmHg) kann es nach Gabe der ersten Carvedilol axcount Dosis, aber auch bei Dosissteigerung zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Demzufolge sollen diese Patienten nach Gabe der ersten Carvedilol axcount Dosis sowie bei Erhöhung der Dosierung ca. 2 Stunden ärztlich überwacht werden, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Insbesondere zu Therapiebeginn kann es bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Symptomatik, insbesondere zu einer verstärkten Flüssigkeitsretention, kommen, so dass zunächst versucht werden kann, die Diuretika-Dosis zu erhöhen. Gelegentlich kann es aber auch notwendig sein, die Carvedilol axcount Dosis zu reduzieren oder die Behandlung mit Carvedilol axcount (vorübergehend) zu unterbrechen.

Da beide Substanzen eine Verzögerung der AV-Überleitung bewirken, ist bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol und Herzglykosiden erhöhte Vorsicht geboten.

Bei herzinsuffizienten Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolisch  $<$  100 mmHg), die zusätzlich an ischämischer Herzkrankheit oder generalisierten Gefäßerkrankungen oder an Niereninsuffizienz leiden, kann unter Behandlung mit Carvedilol axcount eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten, die zumeist reversibel ist. Deshalb muss bei Patienten mit diesen Risikofaktoren die Nierenfunktion während der Einstellung der Carvedilol axcount Therapie häufig kontrolliert werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion soll die Carvedilol axcount Dosierung reduziert oder gegebenenfalls die Therapie abgesetzt werden.

Carvedilol axcount sollte bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern können. Bei Patienten mit Raynaud-Krankheit kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen.

Carvedilol axcount kann eine Bradykardie verursachen. In der Regel sollte die Dosis von Carvedilol axcount reduziert werden, wenn die Pulsfrequenz unter 55 Schläge pro Minute abfällt.

Aufgrund des negativen Effektes auf die AV-Überleitung sollte Carvedilol axcount mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block I. Grades angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol axcount und Calciumantagonisten oder Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus (EKG, insbesondere bei Verapamil oder Diltiazem) angezeigt, da es verstärkt zu Blutdruckabfall, Bradykardie und/oder Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Bei einer Narkose ist die Addition des negativ inotropen Effektes und der blutdrucksenkenden Wirkung von Carvedilol axcount und einigen Anästhetika und Narkotika zu beachten.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten notwendig, da frühe Warnzeichen bzw. Symptome einer akuten Hypoglykämie maskiert oder verzögert werden

können. Bei Patienten, die gleichzeitig an Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus leiden, kann die Anwendung von Carvedilol axcount mit einer Verschlechterung der Blutglucose-Einstellung verbunden sein. Deshalb muss bei diesen Patienten die Blutglucose-Konzentration zu Beginn der Behandlung bzw. bei Veränderung der Carvedilol axcount Dosierung regelmäßig kontrolliert werden. Die blutzuckersenkende Therapie ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Auch bei strengem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucose-Konzentration erforderlich.

Carvedilol axcount kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie ist bei der Anwendung von  $\beta$ -blockierenden Substanzen wegen der Gefahr von überschießenden anaphylaktischen Reaktionen besondere Vorsicht geboten.

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

Bei Kontaktlinsenträgern ist die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses in Betracht zu ziehen.

Die Anwendung von Carvedilol axcount kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol axcount und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Abfall der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der AV-Überleitung kommen.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol axcount und Digoxin wurde eine Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels von ca. 16 % und bei gleichzeitiger Gabe von Digitoxin eine Erhöhung des Digitoxin-Serumspiegels von ca. 13 % gemessen. Eine verstärkte Überwachung der Glykosid-Serumspiegel wird daher bei Beginn, Dosisänderung und am Ende einer gleichzeitigen Carvedilol axcount Therapie empfohlen.

- Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel oder solcher, die möglicherweise hypotone Nebenwirkungen haben (wie z.B. Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie gefäßerweiternde Mittel und Alkohol) kann verstärkt werden.

- Die gleichzeitige Anwendung von Carvedilol axcount und Reserpin, Guanethidin, Methylidopa, Clonidin oder Guanfacin kann eine zusätzliche Herzfrequenzsenkende Wirkung haben. Patienten, die Reserpin oder MAO-Hemmer einnehmen, sollten sorgfältig auf Zeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie überwacht werden.

- Bei einigen Nierentransplantationspatienten wurde nach Beginn einer Therapie mit Carvedilol eine geringe Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Das Ausmaß der deshalb erforderlichen Dosisanpassung variiert erheblich von Patient zu Patient. Aus diesem Grund soll bei diesen Patienten die Ciclosporin-Konzentration sorgfältig überwacht und die

Cyclosporin-Dosis individuell angepasst werden.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol axcount und oral einzunehmenden Calciumantagonisten, insbesondere vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, oder anderen Antiarrhythmika können sich die kardiodepressiven Wirkungen verstärken. Das Risiko von AV-Überleitungsstörungen kann erhöht sein. Deshalb ist unter diesen Bedingungen eine sorgfältige Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus (EKG) angezeigt (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Bei einer Narkose können sich die negativ inotropen Effekte und die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol axcount und einigen Anästhetika und Narkotika addieren.
- Cyclooxygenasehemmende Arzneimittel (z.B. Acetylsalicylsäure, Corticosteroide) können den blutdrucksenkenden Effekt von Carvedilol axcount abschwächen.
- Die Wirkung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln kann verstärkt werden. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere die Zunahme der Herzfrequenz). Daher sind bei Diabetikern regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
- Cimetidin, Hydralazin und Alkohol können die systemische Verfügbarkeit von Carvedilol axcount erhöhen, da sie über eine Enzymhemmung dessen hepatische Metabolisierung vermindern. Daher wird eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten bei gleichzeitiger Gabe empfohlen.
- Rifampicin erhöht über eine Enzyminduktion die systemische Clearance von Carvedilol axcount und vermindert dadurch möglicherweise die Wirkung von Carvedilol axcount.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Carvedilol axcount liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien gaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential (siehe Abschnitt 5.3). Betablocker vermindern die Plazentaperfusion. In der Folge kann es zum intrauterinen Fruchttod des Feten, zu Fehl- und Frühgeburten kommen. Außerdem können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie, Atemdepression und Hyperthermie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen. Daher sollte Carvedilol axcount in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Feten bzw. das Neugeborene rechtfertigt. Die Behandlung mit Betablockern sollte 72-48 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 48-72 Lebensstunden überwacht werden.

Carvedilol ist lipophil. Aus Studien mit laktierenden Tieren geht hervor, dass Carvedilol und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden und dort akkumulieren. Es muss daher im Fall einer Behandlung mit Carvedilol axcount abgestellt werden. Carvedilol axcount ist in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

#### Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz

Das mit der Anwendung von Carvedilol verbundene Nebenwirkungsprofil, das bei der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz beobachtet wurde, entspricht dem bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie und der chronischen Angina pectoris Beobachteten. Bitte beachten Sie daher auch die bei dieser Patientengruppe in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen, die unter dem Titel "Berichte aus klinischen Studien über Nebenwirkungen bei Patienten mit Hypertonie und Angina pectoris" aufgelistet sind. Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz jedoch etwas höher.

Die Erfahrungen aus der Routineanwendung stimmen mit dem aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungsprofil überein.

*Berichte aus klinischen Studien über Nebenwirkungen bei herzinsuffizienten Patienten*  
Nebenwirkungen, die bei herzinsuffizienten Patienten in klinischen Studien auftraten und bei Patienten unter Placebo weniger häufig gesehen wurden, sind in nachstehender Auflistung aufgeführt.

*Blut- und Lymphsystem*  
Selten: Thrombozytopenie.  
Sehr selten: Leukopenie.

*Stoffwechsel*  
Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie und Verschlechterung der Blutglucose-regulationsmechanismen (bei Patienten mit Diabetes mellitus) (siehe Abschnitt 4.4).

*Zentrales und peripheres Nervensystem*  
Sehr häufig: Schwindel\*, Kopfschmerzen\* (normalerweise schwach ausgeprägt) und Asthenie (inklusive Erschöpfung).

*Augen*  
Häufig: Sehstörungen.

*Herz-Kreislauf-System*  
Häufig: Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Ödeme (inklusive generalisierte Ödeme, Ödeme in den abhängigen Partien, periphere und genitale Ödeme, Beinödeme, Hypervolämie und Flüssigkeitsretention).  
Gelegentlich: Synkopen (inklusive Präsynkopen), totaler AV-Block und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz vor allem während der Titrationsphase.

*Nieren und ableitende Harnwege*  
Selten: Bei Patienten mit generalisierter Gefäßerkrankung und/oder Niereninsuffizienz kann es zu abnormaler Nierenfunktion und Nierenversagen kommen.

*Magen-Darm-Trakt*  
Häufig: Übelkeit, Diarrhöe und Erbrechen.

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig. Die Herzkontraktilität kann bei der Dosiseinstellung vermindert sein, dies ist jedoch selten.

\*Diese Reaktionen treten vor allem bei Behandlungsbeginn auf.

#### Bei Patienten mit Hypertonie und chronisch stabiler Angina pectoris

Das mit der Anwendung von Carvedilol verbundene Nebenwirkungsprofil, das bei der Behandlung der Hypertonie und der chronischen Angina pectoris beobachtet wurde, entspricht dem bei der Behandlung der chronisch stabilen Herzinsuffizienz Beobachteten. Bitte beachten Sie daher auch die bei dieser Patientengruppe in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen, die unter dem Titel "Berichte über Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei herzinsuffizienten Patienten" aufgelistet sind. Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei Patienten mit Hypertonie und Angina pectoris jedoch etwas geringer.

Die Erfahrungen aus der Routineanwendung stimmen mit dem aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungsprofil überein.

*Berichte aus klinischen Studien über Nebenwirkungen bei Patienten mit Hypertonie und Angina pectoris*

*Blut- und Lymphsystem*  
Sehr selten: Erhöhung von ALAT, ASAT und Gamma-GT, Thrombozytopenie und Leukopenie.

*Psyche*  
Gelegentlich: Schlafstörungen und Alpträume, Depressionen, Halluzinationen und Verwirrtheit.  
Sehr selten: Psychosen.

*Zentrales und peripheres Nervensystem*  
Häufig: Schwindel\*, Kopfschmerzen\* und Müdigkeit\*.  
Gelegentlich: Parästhesien.

*Augen*  
Häufig: Verminderter Tränenfluss (besonders bei Kontaktlinsenträgern) und Augenreizungen.  
Gelegentlich: Sehstörungen.

*Herz-Kreislauf-System*  
Häufig: Bradykardie\* und orthostatische Hypotonie\*.  
Gelegentlich: Synkopen\*, Störungen der peripheren Zirkulation (kalte Extremitäten, periphere Verschlusskrankheit, Verschlechterung einer bestehenden intermittierenden Claudicatio und von Raynauds Phänomenen), AV-Block, Angina-pectoris-Anfälle (inklusive Brustschmerz), Symptome von Herzinsuffizienz und peripheres Ödem.

*Respirationstrakt*  
Häufig: Asthma und Dyspnoe bei prädisponierten Patienten.  
Selten: verstopfte Nase.

*Magen-Darm-Trakt*  
Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhöe.  
Gelegentlich: Verstopfung und Erbrechen.

Selten: Mundtrockenheit.

#### Bewegungsapparat

Häufig: Gliederschmerzen.

#### Nieren und ableitende Harnwege

Selten: Miktionsstörungen.

#### Fortpflanzungsorgane

Gelegentlich: Impotenz.

#### Haut und Unterhautzellgewebe

Gelegentlich: Hautreaktionen wie allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria und Pruritus. Psoriatische Hautläsionen können auftreten oder bestehende Läsionen können sich verschlechtern.

#### Allgemein:

Sehr selten: allergische Reaktionen.

Insbesondere nicht-selektive Betablocker können zur Manifestation eines latenten Diabetes mellitus führen, manifestes Diabetes kann sich verschlechtern, und die Blutglucoseregulationsmechanismen können beeinträchtigt sein. Ebenso sind leichte Störungen des Glucosehaushaltes während der Behandlung mit Carvedilol möglich, jedoch nicht häufig.

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig.

\* Diese Reaktionen treten vor allem bei Behandlungsbeginn auf.

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome der Intoxikation

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

#### Therapie von Intoxikationen

Neben allgemeinen Maßnahmen muss gegebenenfalls unter intensivmedizinischen Bedingungen die Überwachung und Korrektur der vitalen Parameter erfolgen, unter Umständen kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden.

Die Resorption von Carvedilol im Magen-Darm-Trakt kann durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und Gabe eines Abführmittels verringert werden.

Der Patient soll in Rückenlage gebracht werden.

Als Gegenmittel stehen zur Verfügung:

- bei Bradykardie:

Atropin 0,5 bis 2 mg i.v., bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmacher-Therapie erfolgen.

- bei Hypotonie oder Schock:

Plasmaersatzmittel und gegebenenfalls Sympathomimetika.

Der  $\beta$ -blockierende Effekt von Carvedilol *excut* kann durch langsame i.v. Gabe von nach Körpergewicht dosierten Sympathomimetika, z.B. Isoprenalin, Dobutamin, Orciprenalin oder Adrenalin dosisabhängig vermindert und gegebenenfalls antagonisiert werden. Falls ein positiv inotroper Effekt nötig ist, kann die Gabe eines Phosphodiesterasehemmers, z.B. Milrinon, in

Erwägung gezogen werden. Gegebenenfalls kann Glucagon (1 bis 10 mg i.v.) gegeben werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dauerinfusion von 2 bis 5 mg/Stunde.

Wenn bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation überwiegt, ist die Gabe von Norfenefrin oder Norepinephrin bei kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse erforderlich.

Bei Bronchospasmus sollten  $\beta$ -Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch i.v.) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i.v. Gabe von Diazepam oder Clonazepam.

#### Wichtiger Hinweis:

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

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

### **5. Pharmakologische Eigenschaften**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Carvedilol ist eine nichtselektive  $\beta$ -blockierende Substanz mit vasodilatierenden Eigenschaften. Die Vasodilatation erfolgt primär aufgrund einer selektiven  $\alpha_1$ -Rezeptorenblockade. Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität und wirkt membranstabilisierend.

Carvedilol hat antioxidative Eigenschaften und kann die Wirkung freier Sauerstoffradikale hemmen. Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seiner Metaboliten wurden in *In-vitro*- und in *In-vivo*-Experimenten im Tiermodell und in-vitro an verschiedenen menschlichen Zelltypen sowie in klinischen Studien demonstriert.

Präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass der 4-Hydroxyphenol-Metabolit eine etwa 13fach stärkere  $\beta$ -blockierende Wirkung als Carvedilol besitzt. Drei aktive Metaboliten besitzen im Vergleich zu Carvedilol eine schwache vasodilatierende Wirkung, und gegenüber der Muttersubstanz ist ihre Konzentration etwa 10fach geringer. Außerdem weisen zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten ein extrem starkes, etwa 30- bis 80fach gegenüber Carvedilol erhöhtes, antioxidatives Potential auf.

Aufgrund der vasodilatierenden Eigenschaft reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand, und aufgrund der  $\beta$ -Blockade wird die Plasma-Renin-Aktivität vermindert.

Klinische Studien zeigten folgende Ergebnisse für Carvedilol:

Bei hypertonen Patienten wird die Blutdrucksenkung nicht von einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes begleitet, und der periphere Blutfluss bleibt erhalten. Die Herzfrequenz wird mäßiggradig gesenkt. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben norma-

lerweise unverändert. Carvedilol erhält das Schlagvolumen und reduziert den totalen peripheren Widerstand.

Carvedilol bewirkt bei Hypertonikern eine Erhöhung der Plasma-Norepinephrin-Konzentration.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wirkt Carvedilol antiischämisch und antianginös. Studien zur hämodynamischen Akutwirkung zeigten eine Verringerung der ventrikulären Vor- und Nachlast.

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz bewirkte Carvedilol günstige Effekte auf hämodynamische Parameter sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Verringerung der Herzgröße. Des Weiteren bewirkte Carvedilol bei Patienten mit gering und mäßig ausgeprägter Herzinsuffizienz (entsprechend NYHA II und NYHA III), die aus ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie resultiert war, eine Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik sowie eine Reduktion der Notwendigkeit von Hospitalisierungen und tendenziell eine Zunahme der Überlebenszeit.

In einer großen internationalen doppelblinden Placebokontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS), wurde 2289 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 (1156 Patienten) oder Placebo (1133 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 Carvedilol-Gruppe mit 12,8 % um 35 % niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 19,7 % ( $p = 0,00013$ ). Der Vorteil in Bezug auf das Überleben von Patienten war unter Carvedilol-Therapie innerhalb aller untersuchter Subpopulationen, wie z.B. Hochrisikopatienten (EF < 20 %, häufige Rehospitalisierung), konsistent. Am plötzlichen Herztod sind in der Carvedilol-Gruppe 41 % Patienten weniger (5,3 % versus 8,9 %) verstorben als in der Placebo-Gruppe.

Die kombinierten sekundären Endpunkte Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Reduktion um 31 %), Mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (Reduktion um 27 %) und Mortalität oder Hospitalisierung gleich welcher Ursache (Reduktion um 24 %), lagen in der Carvedilol-Gruppe alle signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (alle  $p \leq 0,00004$ ).

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilol-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (39,0 % versus 45,4 %). Auch in der Titrationsphase fand sich in der Carvedilol-Gruppe keine häufigere Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

##### Resorption und Verteilung

Carvedilol wird schnell resorbiert. Die maximale Serumkonzentration wird etwa nach 1 Stunde erreicht. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen Dosis und erreichtem Serumspiegel. Carvedilol ist sehr lipophil, es wird zu etwa 98 bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 2 l/kg. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das Verteilungsvolumen erhöht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Carvedilol beim Menschen liegt bei ca. 25 %.

##### Metabolismus

Carvedilol wird in allen untersuchten Tierspezies und auch beim Menschen fast vollständig in

polaren und meist wasserlöslichen Metaboliten abgebaut, die hauptsächlich biliär eliminiert werden. Der First-pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe von Carvedilol ca. 60 bis 75 %. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen. Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboliten mit betablockierenden Wirkungen. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4'-Hydroxyphenol Metaboliten ca. 13mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die 3 aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der 3 aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Bei Langsam-Metabolisierern kann die vasodilatierende Wirkkomponente verstärkt werden.

#### *Elimination*

Nach oraler Gabe beträgt die Halbwertszeit von Carvedilol etwa 6 bis 10 Stunden. Die Plasmaclearance liegt bei 590 ml/min. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär.

60 % einer Dosis erscheinen als Metaboliten in den Faeces. Ein geringer Anteil wird in Form verschiedener Metaboliten über die Niere ausgeschieden.

#### *Pharmakokinetik bei verschiedenen Patientenpopulationen*

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht sich die systemische Verfügbarkeit aufgrund eines verringerten First-pass-Effektes etwa um das 4fache, und die Plasmaspiegel sind ca. 5fach höher als bei Lebergesunden.

##### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Hypertonie und mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz wurde zwar tendenziell eine Erhöhung der AUC-Werte im Vergleich zu Nierengesunden beobachtet, die Daten variierten aber sehr stark und überlappen deutlich mit denen Nierengesunder. Die bisherigen Erfahrungen mit Carvedilol bei Patienten mit verschiedenen Graden von Niereninsuffizienz ergaben, dass das Ausmaß einer Nierenfunktionseinschränkung in der Regel nur wenig Einfluss auf die Pharmakokinetik von Carvedilol hatte.

##### *Pädiatrische Patienten*

Zur Pharmakokinetik bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

##### *Geriatrische Patienten*

Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht beeinflusst. In einer Studie mit älteren Hypertoniepatienten zeigte sich kein abweichendes Nebenwirkungsprofil. Die Carvedilol-Plasmaspiegel sind bei älteren Patienten etwa um 50% höher als bei jungen Patienten.

#### Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Carvedilol beim Menschen liegt bei ca. 25 %. Sie wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, nur die maximalen Plasmaspiegel werden verzögert erreicht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Standardtests ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder tumor erzeugendes Potenzial von Carvedilol.

Carvedilol zeigte in Embryotoxizitätsstudien an

Ratte und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Es traten jedoch beim Kaninchen unterhalb maternal toxischer Dosierungen embryo-/fetotoxische Effekte und Fertilitätsstörungen auf.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carvedilol axcount 3,125 mg/ Carvedilol axcount 6,25 mg:

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)oxid (E 172)

Carvedilol axcount 12,5 mg/ Carvedilol axcount 25 mg:

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C aufbewahren. Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC Aluminium Blister

Carvedilol axcount 3,125 mg:  
28 (N1), 30 (N1), 50 (N2), 100 (N3) Tabletten

Carvedilol axcount 6,25 mg:  
14 (N1), 28 (N1), 30 (N1), 50 (N2), 56 (N2), 100 (N3) Tabletten

Carvedilol axcount 12,5 mg:  
28 (N1), 30 (N1), 50 (N2), 56 (N2), 100 (N3) Tabletten

Carvedilol axcount 25 mg:  
30 (N1), 50 (N2), 56 (N2), 100 (N3) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. Inhaber der Zulassung**

axcount Generika AG  
Max-Planck-Straße 36b  
61381 Friedrichsdorf

Telefon: 0800-2940-100  
Telefax: 0800-2946-100

E-Mail: [service@axcount.de](mailto:service@axcount.de)  
[www.axcount.de](http://www.axcount.de)

## **8. Zulassungsnummer**

73336.00.00  
73337.00.00  
73338.00.00  
73339.00.00

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung**

Carvedilol axcount 3,125 mg: 19.12.2008  
Carvedilol axcount 6,25 mg: 19.12.2008  
Carvedilol axcount 12,5 mg: 19.12.2008  
Carvedilol axcount 25 mg: 19.12.2008

## **10. Stand der Information**

02.02.2004

Druckfreigabe: Dezember 2008

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig