



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carvedilol HEXAL® 3,125 mg Tabletten
 Carvedilol HEXAL® 6,25 mg Tabletten
 Carvedilol HEXAL® 12,5 mg Tabletten
 Carvedilol HEXAL® 25 mg Tabletten
 Carvedilol HEXAL® 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carvedilol HEXAL 3,125 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 3,125 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 61,85 mg Lactose (als Monohydrat).

Carvedilol HEXAL 6,25 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 58,71 mg Lactose (als Monohydrat).

Carvedilol HEXAL 12,5 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 52,73 mg Lactose (als Monohydrat).

Carvedilol HEXAL 25 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 105,93 mg Lactose (als Monohydrat).

Carvedilol HEXAL 50 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 50 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 211,85 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Carvedilol HEXAL 3,125 mg Tabletten
 Hellrote, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Kodierung C1 auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol HEXAL 6,25 mg Tabletten
 Gelbe, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Kodierung C2 auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol HEXAL 12,5 mg Tabletten
 Altrosa, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Kodierung C3 auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol HEXAL 25 mg Tabletten
 Weiße, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Kodierung C4 auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol HEXAL 50 mg Tabletten
 Weiße, runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe, Kodierung C5 auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie
- chronisch stabile Angina pectoris
- Zusatzbehandlung bei mäßiger bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmern und Diuretika mit oder ohne Digitalis)

Hinweis (zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz):

Die Carvedilol-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 zumindest für vier Wochen stabil gewesen sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Carvedilol HEXAL ist in 5 Stärken erhältlich: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg und 50 mg.

Essentielle Hypertonie

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

Erwachsene

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

Ältere Patienten

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

Chronisch stabile Angina pectoris Erwachsene

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

Ältere Patienten

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

Herzinsuffizienz

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

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

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

Zu Therapiebeginn oder aufgrund einer Dosiserhöhung kann eine vorübergehende Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz auftreten, insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder hochdosierter Diuretika-Therapie. Dies erfordert üblicherweise keinen Abbruch der Behandlung, die Dosis sollte jedoch nicht erhöht werden. Nach Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung sollte der



Patient von einem Internisten/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Erhöhung der Dosis sollte eine Untersuchung im Hinblick auf potentielle Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Symptome einer übermäßigen Vasodilatation (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus) stattfinden. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsretention wird durch eine Erhöhung der Diuretika-Dosis behandelt; die Dosis von Carvedilol sollte erst erhöht werden, wenn der klinische Zustand des Patienten stabil ist. Bei Bradykardie oder Verzögerung der AV-Überleitung sollte zuerst der Digoxinspiegel überprüft werden. Eine Reduktion der Carvedilol-Dosis oder vorübergehendes Absetzen der Behandlung kann gelegentlich notwendig sein. Auch in diesen Fällen kann die Einstellung der Carvedilol-Dosis häufig erfolgreich fortgesetzt werden.

Falls die Carvedilol-Therapie länger als eine Woche unterbrochen wurde, sollte sie mit zweimal täglich mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise Erhöhung - gemäß obiger Empfehlungen - erfolgen.

Falls die Therapie mit Carvedilol 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.

Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

Eine Anpassung der Dosis kann erforderlich sein bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung. Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifester Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit 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 auch Abschnitt 5.2).

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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

- 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 Maximaldosis (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 zweimal 25 mg Carvedilol, über den Tag verteilt, nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Carvedilol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz
- klinisch manifeste Leberfunktionsstörung
- Bronchialasthma oder sonstige Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung)
- akute Lungenembolie
- Prinzmetal Angina
- AV-Block II. oder III. Grades (sofern kein permanenter Schrittmacher vorhanden)
- schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute)
- kardiogener Schock
- Sinusknotensyndrom (einschl. sinuatrialer Block)
- schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mmHg)
- Cor pulmonale
- unbehandeltes Phäochromozytom
- metabolische Azidose
- gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
- gleichzeitige i.v. Therapie mit Verapamil, Diltiazem oder anderen Antiarrhythmika
- während der Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

Carvedilol 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 -Therapie kurzfristig abzusetzen, um einen möglicherweise übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden.

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, soll Carvedilol 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 α_1 -Rezeptorantagonisten oder α_2 -Rezeptoragonisten.

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

Chronische (kongestive) Herzinsuffizienz

Carvedilol soll grundsätzlich immer zusätzlich zu der Herzinsuffizienz-Standardtherapie - bestehend aus Diuretika, Digitalis, ACE-Hemmern und/oder anderen Vasodilatoren - eingesetzt werden. Die Carvedilol-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 zumindest für vier Wochen stabil sein. Carvedilol ist kontraindiziert bei Patienten mit instabiler/dekompensierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA \geq III), Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. hoch dosierte 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-Dosis, aber auch bei Dosissteigerung zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Demzufolge sollen diese Patienten nach Gabe der ersten Carvedilol-Dosis sowie bei Erhöhung der Dosierung ca. 2 Stunden ärztlich überwacht werden, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.



Bei Patienten mit (kongestiver) Herzinsuffizienz kann es während der Auf titrierung der Dosis von Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder zu Flüssigkeitsretention kommen. Bei Auftreten solcher Symptome sollte die Diuretika-Dosis erhöht werden und die Carvedilol-Dosis nicht weiter erhöht werden, bis eine klinische Stabilität erreicht ist.

Gelegentlich kann es aber auch notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder, in seltenen Fällen, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen. Solche Vorfälle schließen eine anschließende erfolgreiche Titration von Carvedilol nicht aus. Aufgrund des negativen Effektes auf die AV-Überleitung sollte Carvedilol mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block I. Grades angewendet werden. Carvedilol ist bei Patienten mit AV-Block zweiten oder dritten Grades kontraindiziert (sofern kein permanenter Herzschrittmacher vorhanden ist) (siehe Abschnitt 4.3).

Da beide Substanzen eine Verzögerung der AV-Überleitung bewirken, ist bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol und Herzglykosiden erhöhte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktion bei kongestiver Herzinsuffizienz

Bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), die zusätzlich an ischämischer Herzkrankheit oder generalisierter Gefäßerkrankungen und/oder an Niereninsuffizienz leiden, wurde unter Behandlung mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Deshalb muss bei Patienten mit diesen Risikofaktoren die Nierenfunktion während der Einstellung der Carvedilol-Therapie häufig kontrolliert werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion soll die Carvedilol-Dosierung reduziert oder gegebenenfalls die Therapie abgesetzt werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Bevor eine Behandlung mit Carvedilol begonnen wird, muss der Patient klinisch stabil sein. Außerdem sollte der Patient mindestens während der zurückliegenden 48 Stunden einen ACE-Hemmer erhalten haben und die Dosis dieses ACE-Hemmers sollte mindestens während der zurückliegenden 24 Stunden stabil gewesen sein.

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

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann als Folge eines möglichen erhöhten Widerstands der Luftwege Atemnot auftreten. Patienten mit Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente dürfen deshalb nicht mit Carvedilol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Diabetes

Carvedilol sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Ergebnisse der Blutzuckerkontrolle verschlechtern oder frühe Warnzeichen bzw. Symptome einer akuten Hypoglykämie maskiert oder vermindert sein können. Deshalb muss bei diesen Patienten die Blutglucose-Konzentration zu Beginn der Behandlung bzw. bei Veränderung der Carvedilol-Dosierung regelmäßig kontrolliert werden. Die blutzuckersenkende Therapie ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Auch bei strengem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucose-Konzentration erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Betablocker können die Insulinresistenz erhöhen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren. Allerdings haben zahlreiche Studien nachgewiesen, dass sich gefäßerweiternde β -Blocker, wie Carvedilol, günstiger auf die Glucose- und Lipidprofile auswirken.

Periphere Gefäßerkrankung und Raynaud Syndrom

Carvedilol ist bei Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung mit Vorsicht anzuwenden, da durch β -Blocker die Symptome einer Arterieninsuffizienz ausgelöst oder verschlimmert werden können.

Thyrotoxikose (Hyperthyreose)

Carvedilol kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und große operative Eingriffe

Bei Patienten, die sich einem allgemeinen chirurgischen Eingriff unterziehen, ist aufgrund der Addition der negativ inotropen Effekte von Carvedilol und einigen Anästhetika Vorsicht geboten.

Bradykardie

Carvedilol kann zu Bradykardie führen. Fällt die Pulsfrequenz des Patienten auf unter 55 Schläge/Minute, ist die Carvedilol-Dosis zu senken. Carvedilol ist bei Patienten mit schwerer Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeit

Bei der Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie ist mit Vorsicht vorzugehen, da β -Blocker sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere einer anaphylaktischen Reaktion erhöhen können.

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 auch Abschnitt 4.8). Carvedilol sollte bei Patienten, die schwere Hautreaktionen haben, die möglicherweise Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.

Psoriasis

Patienten mit Psoriasis im Zusammenhang mit einer β -Blocker-Therapie in der Anamnese sollten Carvedilol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung von Calciumantagonisten

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazemtyps oder mit anderen Antiarrhythmika behandelt werden, ist eine sorgfältige Überwachung des EKG und des Blutdrucks erforderlich.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit Phäochromozytom ist vor jeder Anwendung eines β -Blockers die Behandlung mit einem α -Blocker einzuleiten. Auch wenn Carvedilol pharmakologisch sowohl α - als auch β -blockierend wirkt, liegen keine Erfahrungen mit seiner Anwendung bei dieser Erkrankung vor. Carvedilol ist bei Patienten mit unbehandeltem Phäochromozytom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daher sollte die Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf Phäochromozytom mit Vorsicht erfolgen.

Prinzmetal-Angina

Substanzen mit nicht selektiver β -blockierender Wirkung können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Brustschmerzen auslösen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Carvedilol bei diesen Patienten vor, auch wenn die α -blockierende Wirkung von Carvedilol u. U. das Auftreten derartiger Symptome verhindert. Carvedilol ist bei Patienten mit diagnostizierter Prinzmetal-Angina kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf



Prinzmetal-Angina ist dennoch mit Vorsicht vorzugehen.

Kontaktlinsen

Kontaktlinsenträger sollten eine mögliche verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit berücksichtigen.

Entzugssyndrom

Die Behandlung mit Carvedilol darf nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Carvedilol sollte über einen Zeitraum von zwei Wochen ausgeschlichen werden.

Anwendung als Dopingmittel

Die Anwendung des Arzneimittels Carvedilol HEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Carvedilol HEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Carvedilol HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Einfluss von Carvedilol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Carvedilol ist sowohl ein Substrat und ein Hemmer von P-Glykoprotein. Daher kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die über P-Glykoprotein transportiert werden, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Carvedilol erhöht sein. Darüber hinaus kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch Induktoren oder Inhibitoren von P-Glykoprotein verändert werden.

Digoxin

In einigen Studien mit gesunden Probanden und mit Patienten mit Herzinsuffizienz konnte ein um bis zu 20 % erhöhter Digoxin-Serumspiegel gezeigt werden. Eine wesentlich größere Wirkung wurde bei männlichen Patienten im Vergleich zu Patientinnen beobachtet. Deshalb wird eine verstärkte Überwachung der Digoxin-Serumspiegel bei Beginn, Dosisanpassung und beim Absetzen von Carvedilol empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Carvedilol hat keine Wirkung auf intravenös verabreichtes Digoxin.

Ciclosporin

In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Carvedilol eine Erhöhung der Cic-

losporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Es scheint, dass Carvedilol die Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Ciclosporin um ca. 10 – 20 % steigert. Zur Erhaltung des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels war eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis bei diesen Patienten um durchschnittlich 10 - 20 % erforderlich. Der Mechanismus für die Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit der Hemmung der Aktivität des P-Glykoproteins im Darm verbunden sein.

Aufgrund der erheblichen Variabilität der individuellen Ciclosporin-Spiegel wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentration nach Beginn der Therapie mit Carvedilol sorgfältig zu überwachen und die Dosis von Ciclosporin gegebenenfalls anzupassen. Im Falle einer i.v.-Gabe von Ciclosporin wird keine Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Carvedilol

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können die systemische und/oder präsystemische Verstoffwechslung von Carvedilol stereoselektiv modifizieren, was zu erhöhten bzw. verminderten Plasmaspiegeln von R- und S-Carvedilol führt (siehe Abschnitt 5.2). Einige bei Patienten oder gesunden Probanden beobachteten Beispiele sind im Folgenden aufgelistet, wobei die Aufzählung jedoch nicht erschöpfend ist.

Cimetidin

Cimetidin, Hydralazin und Alkohol können die systemische Verfügbarkeit von Carvedilol erhöhen, da sie über eine Enzymhemmung dessen hepatische Metabolisierung vermindern. Daher wird eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten bei gleichzeitiger Gabe empfohlen.

Rifampicin

In einer Studie mit 12 Probanden war die Verfügbarkeit von Carvedilol bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin um ca. 60 % reduziert und es wurde eine verringerte Wirkung von Carvedilol auf den systolischen Blutdruck beobachtet. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Induktion von P-Glykoprotein im Darm durch Rifampicin zurückzuführen sein. Eine engmaschige Überwachung der β -Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Rifampicin behandelt werden, wird empfohlen.

Amiodaron

Eine *In-vitro*-Studie mit humanen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass Amiodaron und Desethylamiodaron die Oxidation von (R)- und (S)-Carvedilol hemmen. Der Tal-

spiegel von (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.

Fluoxetin und Paroxetin

Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten Crossover-Studie mit 10 Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77%igen Erhöhung des mittleren AUC des (R)-Enantiomers und einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der mittleren AUC des (S)-Enantiomers von 35 % im Vergleich zur Placebogruppe. Es wurden zwischen den Behandlungsgruppen jedoch keine Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, Blutdruck oder Herzfrequenz festgestellt.

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.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin oder orale Antidiabetika

Substanzen mit β -blockierenden Eigenschaften können den Blutglucose senkenden Effekt von Insulin und oralen Hypoglykämika verstärken. Die Symptome einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) können maskiert oder abgeschwächt sein. Bei Patienten unter Insulin oder oralen Hypoglykämika wird daher eine regelmäßige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

Katecholamin abbauende Mittel

Patienten, die sowohl Arzneimittel mit β -blockierenden Eigenschaften als auch ein Arzneimittel anwenden, das Katecholamine abbaut (z. B. Reserpin und Monoaminooxidasehemmer), sind engmaschig auf Anzeichen von Hypotonie und/oder schwere Bradykardie zu überwachen.

Digoxin

Die kombinierte Anwendung von Betablockern und Digoxin kann zur additiven Ver-



längerung der atrioventrikulären (AV) Überleitungszeit führen.

Calciumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika

In Kombination mit Carvedilol können diese Wirkstoffe das Risiko von AV-Überleitungsstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Einzelfälle von Überleitungsstörungen (selten mit hämodynamischer Beeinträchtigung) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Diltiazem beobachtet. Wenn Carvedilol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika eingenommen werden muss, wird, wie bei anderen Wirkstoffen mit β -blockierenden Eigenschaften, eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (EKG) empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clonidin

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin, Reserpin, Guanethidin, Methyldopa oder Guanfacin mit β -Rezeptorenblockern kann eine zusätzliche blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung haben. Wenn die gleichzeitige Anwendung von β -Rezeptorenblockern und Clonidin beendet werden muss, sollte zuerst der β -Rezeptorenblocker abgesetzt werden. Die Clonidin-Therapie kann dann einige Tage später durch schrittweise Dosisreduzierung beendet werden.

Antihypertensiva

Wie auch andere Wirkstoffe mit β -blockierender Wirkung kann Carvedilol die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel (wie z. B. α_1 -Rezeptorenblocker) und von Arzneimitteln, die möglicherweise hypotone Nebenwirkungen haben (wie z. B. Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie gefäßerweiternde Mittel und Alkohol) verstärken.

Anästhetika

Während der Gabe von Anästhetika wird aufgrund der synergistischen negativ inotropen und hypotonischen Effekte von Carvedilol, Anästhetika und Narkotika eine sorgfältige Überwachung der Vitalzeichen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

NSAR

Die gleichzeitige Gabe von nicht steroidaler Antiphlogistika (NSAR) und beta-adrenerger Blocker kann zu Blutdruckanstieg und zu einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen.

Beta-agonistische Bronchodilatoren
Nicht kardioselektive Betablocker wirken dem bronchodilatatorischen Effekt der beta-agonistischen Bronchodilatoren entgegen. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit einer Anwendung von Carvedilol in der Schwangerschaft vor. Tierversuche haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (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 Fetus als auch beim Neugeborenen schädigende Nebenwirkungen auftreten (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie, Atemdepression und Hypothermie). Für das Neugeborene kann in der postnatalen Phase u. U. ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen bestehen. Daher sollte Carvedilol in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind bzw. das Neugeborene rechtfertigt.

Die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern 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.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Carvedilol bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden und dort akkumulieren. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Muttermilch nicht untersucht. Carvedilol ist in der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In Tierstudien kam es nach einer Behandlung mit Carvedilol zu Störungen der weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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 der Patienten und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund der individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Reaktionen (z. B.

Schwindel, Müdigkeit) kann die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder das Arbeiten ohne feste Unterstützung eingeschränkt sein. Dies gilt insbesondere für den Beginn der Behandlung, nach einer Dosiserhöhung, bei einer Umstellung auf andere Arzneimittel und in Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen ist - mit Ausnahme von Schwindel, anomalem Sehen und Bradykardie - nicht dosisabhängig.

(b) Verzeichnis der unerwünschten Wirkungen
Das Risiko der meisten im Zusammenhang mit Carvedilol auftretenden unerwünschten Wirkungen ist bei allen Anwendungsgebieten vergleichbar. Ausnahmen werden in Unterabschnitt (c) beschrieben.

Folgende Häufigkeitskategorien werden 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)

In Tabelle 1 (siehe Seite 6 und 7) sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, über die im Zusammenhang mit der Anwendung von Carvedilol in zulassungsrelevanten Studien der folgenden Indikationen berichtet wurde: chronische Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt, Bluthochdruck und Langzeitbehandlung von chronischer Angina pectoris.

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen und Asthenie sind in der Regel leicht ausgeprägt und treten mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz kann es unter einer Erhöhung der Carvediloldosis zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz ist bei Patienten sowohl unter Placebo als auch unter Carvedilol ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis (14,5 % bzw. 15,4 % bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt).



Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Häufig
	Pneumonie	Häufig
	Infektionen der oberen Luftwege	Häufig
	Harnwegsinfekte	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Thrombozytopenie	Selten
	Leukopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Häufig
	Hypercholesterinämie	Häufig
	Verschlechterung der Blutglucoseregulationsmechanismen (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit Diabetes mellitus	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, depressive Stimmungen	Häufig
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Alpträume	Gelegentlich
	Halluzinationen	Gelegentlich
	Verwirrtheit	Gelegentlich
	Psychosen	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Präsynkopen, Synkopen	Häufig
	Parästhesien	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
	verminderter Tränenfluss (trockenes Auge)	Häufig
	Augenreizungen	Häufig
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz	Sehr häufig
	Bradykardie	Häufig
	Hypervolämie	Häufig
	Flüssigkeitsretention	Häufig
	AV-Block	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Sehr häufig
	orthostatische Hypotonie	Häufig
	Störungen der peripheren Zirkulation (kalte Extremitäten, periphere Verschlusskrankheit, Verschlechterung einer intermittierenden Claudicatio und von Raynaud Syndrom)	Häufig
	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig
	Lungenödem	Häufig
	Asthma bei prädisponierten Patienten	Häufig
	verstopfte Nase	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Durchfall	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Bauchschmerzen	Häufig
	Verstopfung	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Selten



Fortsetzung Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriatische und knötchenflechtenartige Hautläsionen)	Gelegentlich
	schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Steven- Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse)	Nicht bekannt
	Alopezie	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Gliederschmerzen	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen und abnormale Nierenfunktion bei Patienten mit generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder Niereninsuffizienz	Häufig
	Miktionsstörungen	Häufig
	Harninkontinenz bei Frauen	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (Erschöpfung)	Sehr häufig
	Schmerzen	Häufig
	Ödeme	Häufig

Eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter Carvediloltherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Hypotonie, ischämischer Herzerkrankung und diffuser Gefäßerkrankung und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-adrenerge Rezeptorblocker können als Wirkstoffklasse insgesamt zur Manifestation eines latenten Diabetes mellitus führen, manifester Diabetes kann sich verschlechtern, und die Kontrolle der Blutglucose kann beeinträchtigt sein.

Carvedilol kann bei Frauen zu Harninkontinenz führen, die bei Absetzen des Arzneimittels reversibel ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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

Behandlung

Neben allgemeinen unterstützenden Maßnahmen muss unter intensivmedizinischen Bedingungen die Überwachung und gegebenenfalls Korrektur der Vitalparameter 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.

Atropin 0,5 mg bis 2 mg i.v., kann bei exzessiver Bradykardie eingesetzt werden, bei Patienten mit therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmacher-Therapie erfolgen.

Der β -blockierende Effekt von Carvedilol 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 Phos-

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

Ist eine periphere Vasodilatation das beherrschende Symptom des Intoxikationsprofils, sind unter kontinuierlicher Kreislaufüberwachung Norfenefrin oder Noradrenalin zu verabreichen.

Bei Bronchospasmus sollten β -Sympathomimetika (als Aerosol oder intravenös) oder aber Aminophyllin intravenös als langsame Injektion oder Infusion gegeben werden. Bei Krampfanfällen wird die langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.

Bei schwerer Überdosierung mit Schocksymptomatik muss die unterstützende Behandlung ausreichend lange fortgesetzt werden, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und Rückverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung mit den Gegenmitteln hängt von der Schwere der Überdosis 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: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Alpha- und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Carvedilol

ATC-Code: C07AG02

Wirkmechanismus

Carvedilol ist ein vasodilatierender nicht-selektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand aufgrund einer selektiven alpha1-Rezeptorenblockade reduziert und das Renin-Angiotensin-System aufgrund der nicht-selektiven Betablockade unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität ist vermindert und eine Flüssigkeitsretention tritt selten auf.

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

Carvedilol ist ein Razemat aus zwei Stereoisomeren. Im Tiermodell zeigten beide Enantiomere alpha-blockierende Aktivität. Die nicht-selektive beta₁- und beta₂-Adrenozeptorblockade ist hauptsächlich dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.

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

Unter Carvedilol wird der HDL/LDL-Quotient aus High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL) nicht beeinflusst.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zeigten folgende Ergebnisse für Carvedilol:

Bluthochdruck

Carvedilol senkt bei hypertonen Patienten den Blutdruck aufgrund einer Kombination aus β-Blockade und α₁-modulierter Vasodilatation.

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

Koronare Herzkrankheit

In der Langzeitbehandlung von Patienten mit Angina pectoris zeigte Carvedilol antiischämische und antianginöse Effekte. Hämodynamische Studien zeigten eine Verringerung der ventrikulären Vor- und Nachlast.

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Stauungsherzinsuffizienz bewirkt Carvedilol günstige Effekte auf hämodynamische Parameter sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Verringerung der Herzgröße. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird durch Carvedilol die Sterblichkeit sowie die Notwendigkeit von Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen reduziert. Die Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig.

In einer großen internationalen doppelblinden Placebo-kontrollierten 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 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 ≤ 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

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.

Verteilung

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

Biotransformation

Beim Menschen wird Carvedilol in der Leber durch Oxidation und Konjugation fast vollständig zu einer Vielzahl an Metaboliten umgewandelt, die vor allem biliär ausgeschieden werden. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen.

Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboliten mit β-blockierenden Wirkungen. 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 3 aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der 3 aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Bei Langsam-Metabolisierern kann die vasodilatierende Wirkkomponente verstärkt werden.



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. Bezüglich der klinischen Bedeutung liegen uneinheitliche Ergebnisse vor.

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.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 mit 24 japanischen Herzinsuffizienzpatienten war die Clearance von (R)- und (S)-Carvedilol signifikant geringer als zunächst auf der Basis von Daten gesunder Probanden vermutet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von (R)- und (S)-Carvedilol durch die Herzinsuffizienz signifikant verändert wird.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst. In einer Studie mit älteren Hypertoniepatienten zeigte sich kein abweichendes Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit 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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions-

und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Die Verabreichung von Carvedilol in toxischen Dosen (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) an ausgewachsene weibliche Ratten führte zu einer Abnahme der Fertilität (Abnahme der Paarungshäufigkeit, reduzierte Anzahl von Gelbkörpern und intrauteriner Implantationen).

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

- Lactose-Monohydrat
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- Povidon K 30
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

zusätzlich für Carvedilol HEXAL 3,125 mg Tabletten:

- Eisen(III)-oxid (E 172)

zusätzlich für Carvedilol HEXAL 6,25mg Tabletten:

- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

zusätzlich für Carvedilol HEXAL 12,5 mg Tabletten:

- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Polyethylen(PE-HD)-Behälter und Verschlüsse: In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bliester (Al/PVC): In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyethylen(PE-HD)-Behälter und Verschlüsse: 100 Tabletten.



Blister (Al/PVC) in einem Umkarton: 30, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Verpackungsmaterialien in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carvedilol HEXAL 3,125 mg Tabletten
 56442.00.00

Carvedilol HEXAL 6,25 mg Tabletten
 56442.01.00

Carvedilol HEXAL 12,5 mg Tabletten
 56442.02.00

Carvedilol HEXAL 25 mg Tabletten
 56442.03.00

Carvedilol HEXAL 50 mg Tabletten
 56442.04.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 20. Juni 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
 11. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit

Carvedilol HEXAL 3,125 mg Tabletten

Eine im Jahr 2001 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 30 gesunden (15 Männer, 15 Frauen) Probanden (18-45 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

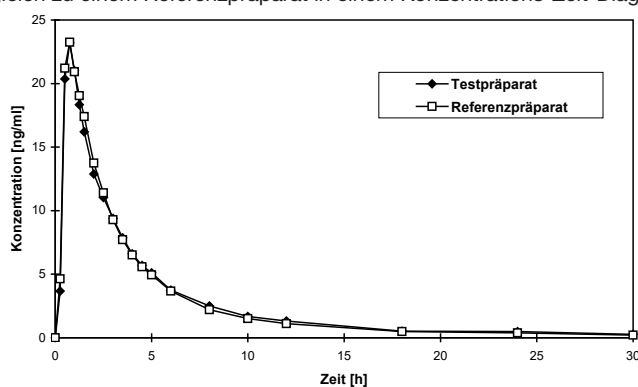
	Testpräparat*	Referenzpräparat**
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	27,01 ± 14,15	27,08 ± 12,65
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	0,82 ± 0,43	0,78 ± 0,33
AUC_{0-t} [ng/ml-h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	83,87 ± 52,06	82,31 ± 44,03
AUC_{0-∞} [ng/ml-h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	89,26 ± 54,87	87,56 ± 47,48

* Einmalgabe 2 Tabletten je 3,125 mg (entspricht 6,25 mg)

** Einmalgabe 1 Tablette 6,25 mg

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



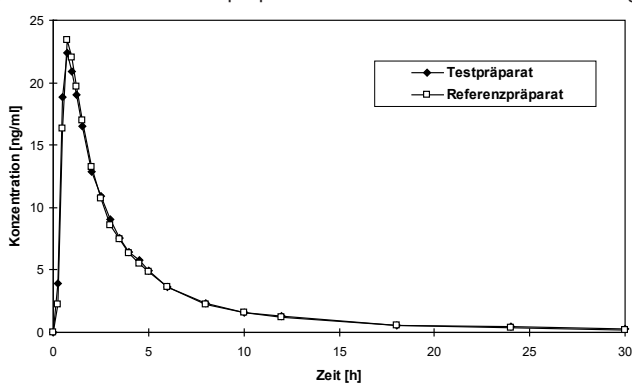
Carvedilol HEXAL 6,25 mg Tabletten

Eine im Jahr 2001 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 25 gesunden (13 Männer, 12 Frauen) Probanden (18-39 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat*	Referenzpräparat**
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	24,82 ± 13,66	25,64 ± 14,72
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	0,82 ± 0,28	0,94 ± 0,43
AUC_{0-t} [ng/ml-h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	82,72 ± 48,23	80,61 ± 46,88
AUC_{0-∞} [ng/ml-h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	90,42 ± 53,00	86,84 ± 51,53

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit

Carvedilol HEXAL 25 mg Tabletten

Eine im Jahr 2001 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 26 gesunden (13 Männer, 13 Frauen) Probanden (18-42 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat*	Referenzpräparat**
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	122,03 ± 71,17	102,05 ± 41,61
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	0,90 ± 0,26	1,06 ± 0,36
AUC_{0-t} [ng/ml·h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	378,89 ± 225,30	386,26 ± 227,38
AUC_{0-∞} [ng/ml·h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	410,93 ± 262,00	408,70 ± 244,28

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

