

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten*

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten*

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten*

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten:*

Eine Tablette enthält 3,125 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 86,25 mg Lactose-Monohydrat.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten:*

Eine Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 86,25 mg Lactose-Monohydrat.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten:*

Eine Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 86,25 mg Lactose-Monohydrat.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten:*

Eine Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 86,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten:*

Hellpfirsichfarbene, runde flache Tablette. Mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung von "CVL " und "T1" darunter auf der anderen Seite der Tablette. Die Bruchrille dient nur zum Teilen für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten:*

Hellgelbe bis gelbe, runde flache Tablette. Mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung von "CVL " und "T2" darunter auf der anderen Seite der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten:*

Gesprenkelte, hell-ziegelrote, runde flache Tablette. Mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung von "CVL " und "T3" darunter auf der anderen Seite der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten:*

Weißer, bis gebrochen weißer, runde flache Tablette. Mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung von "CVL " und "T4" darunter auf der anderen Seite der Tablette. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

Chronisch stabile Angina pectoris

Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### **Essentielle Hypertonie**

Carvedilol kann zur Behandlung einer Hypertonie alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, insbesondere Thiaziddiuretika, angewendet werden. Es wird eine einmal tägliche Dosierung empfohlen, wobei die empfohlene maximale Einzeldosis 25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis 50 mg beträgt.

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Initialdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 12,5 mg einmal täglich.

Im Anschluss daran wird die Behandlung mit einer Dosierung von 25 mg/Tag fortgesetzt. Bei Bedarf kann die Dosis alle zwei Wochen oder seltener stufenweise weiter erhöht werden.

#### *Ältere Patienten*

Die empfohlene Initialdosis bei Hypertonie beträgt 12,5 mg einmal täglich, was unter Umständen auch für eine Langzeitbehandlung ausreichend ist.

Spricht der Patient auf diese Dosis jedoch nur unzureichend an, kann die Dosis alle zwei Wochen oder seltener stufenweise weiter erhöht werden.

#### **Chronisch stabile Angina pectoris**

Ein Dosierungsschema mit zweimal täglicher Einnahme wird empfohlen.

#### *Erwachsene*

Die Initialdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 12,5 mg zweimal täglich. Im Anschluss daran wird die Behandlung mit einer Dosierung von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt. Bei Bedarf kann die Dosis alle zwei Wochen oder seltener stufenweise auf die empfohlene maximale Tagesdosis von 100 mg, aufgeteilt auf zwei Gaben (zweimal täglich), weiter erhöht werden.

#### *Ältere Patienten*

Die empfohlene Initialdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 12,5 mg zweimal täglich. Im Anschluss daran wird die Behandlung mit einer Dosierung von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt, was der empfohlenen Tageshöchst-dosis entspricht.

#### **Herzinsuffizienz**

Carvedilol wird bei mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur herkömmlichen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren angewendet. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Veränderung der NYHA-Klasse, keine stationäre Aufnahme infolge Herzinsuffizienz); die Basistherapie muss über mindestens 4 Wochen vor der Behandlung stabil sein. Darüber hinaus sollte der Patient eine verminderte linksventrikuläre Auswurf-fraktion, eine Herzfrequenz von > 50 bpm und einen systolischen Blutdruck von > 85 mm Hg aufweisen (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Die Initialdosis beträgt 3,125 mg zweimal täglich über zwei Wochen. Wird diese Dosis vertragen, kann sie nach und nach in Abständen von mindestens zwei Wochen auf bis zu 6,25 mg zweimal täglich, dann auf bis zu 12,5 mg zweimal täglich und schließlich auf bis zu 25 mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosierung sollte auf die höchste verträgliche Menge gesteigert werden.

Die empfohlene Höchstdosis liegt für Patienten mit einem Körpergewicht unter 85 kg bei 25 mg zweimal täglich und für Patienten mit einem Körpergewicht von über 85 kg bei 50 mg zweimal täglich, vorausgesetzt, es liegt keine schwere Herzinsuffizienz vor. Eine Dosissteigerung auf 50 mg zweimal täglich ist vorsichtig unter engmaschiger medizinischer Überwachung des Patienten durchzuführen.

Zu Beginn der Behandlung oder als Folge einer Dosissteigerung kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome einer Herzinsuffizienz kommen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder unter hoch dosierter Behandlung mit Diuretika. In einem solchen Fall ist in der Regel kein Behandlungsabbruch erforderlich, die Dosis sollte jedoch nicht weiter erhöht werden. Der Patient sollte für zwei Stunden nach Beginn der Behandlung oder einer Dosissteigerung ärztlich/kardiologisch überwacht werden. Vor jeder Dosiserhöhung ist eine Untersuchung auf mögliche Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder auf Symptome einer übermäßigen Vasodilatation durchzuführen (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus). Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsretention wird durch eine Erhöhung der Diuretikadosis behandelt, und die Carvediloldosis sollte erst nach einer Stabilisierung des Patienten erhöht werden. Im Falle einer Bradykardie oder einer Verzögerung der AV-Überleitung ist zunächst der Digoxinspiegel zu überwachen. Gelegentlich kann es erforderlich sein, die Carvediloldosis zu senken oder die Behandlung insgesamt vorübergehend abzusetzen. Selbst in diesen Fällen kann eine Titration der Carvediloldosis oftmals mit Erfolg fortgesetzt werden.

Nierenfunktion, Thrombozyten und Blutzucker (im Falle von NIDDM und/oder IDDM) sind während einer Dosistitration regelmäßig zu überwachen. Nach der Dosistitration kann die Häufigkeit der Kontrollen jedoch wieder reduziert werden.

Wurde Carvedilol mehr als zwei Wochen lang abgesetzt, ist die Therapie mit 3,125 mg zweimal täglich erneut einzuleiten und die Dosis entsprechend den oben aufgeführten Empfehlungen nach und nach zu erhöhen.

#### **Niereninsuffizienz**

Die Dosierung muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Gemäß den pharmakokinetischen Parametern gibt es jedoch keine Belege dafür, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich ist.

#### **Mittelschwere Leberfunktionsstörung**

Unter Umständen ist eine Dosisanpassung erforderlich.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol sind nicht ausreichend.

#### **Ältere Patienten**

Ältere Menschen reagieren möglicherweise sensibler auf die Wirkungen von Carvedilol und sind noch sorgfältiger zu überwachen.

Wie auch bei anderen Betablockern und insbesondere bei Patienten mit einer Erkrankung der Koronargefäße hat ein Absetzen von Carvedilol stufenweise zu erfolgen (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

#### **Art der Anwendung**

Zur oralen Anwendung.

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen und müssen nicht zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Dennoch wird Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen, Carvedilol zum Essen einzunehmen, um die Resorption zu verzögern und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie zu verringern.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV der Herzinsuffizienz-Klassifikation, die eine intravenöse inotrope Behandlung erfordert
- Klinisch manifeste Leberfunktionsstörung
- Bronchospasmus oder Asthma in der Anamnese
- AV-Block II. und III. Grades (außer bei Vorhandensein eines permanenten Schrittmachers)
- Schwere Bradykardie (<50 bpm)
- Sick-Sinus-Syndrom (inklusive sinuatrialer Block)
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mmHg)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Metabolische Azidose
- Gleichzeitige intravenöse Behandlung mit Verapamil oder Diltiazem (siehe 4.5)

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

#### **Besondere Warnhinweise für Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz**

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist Carvedilol grundsätzlich zusätzlich zu Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren anzuwenden. Die Einleitung der Therapie sollte unter stationärer Überwachung erfolgen. Die Therapie darf nur eingeleitet werden, sofern der Patient unter einer herkömmlichen Basistherapie über mindestens 4 Wochen stabil ist. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Salz- und Volumenmangel, ältere Patienten oder Patienten mit niedrigem Basisblutdruck sind etwa 2 Stunden lang nach der ersten Dosis oder nach einer Dosiserhöhung zu überwachen, da eine Hypotonie auftreten kann. Eine durch übermäßige Vasodilatation bedingte Hypotonie wird initial durch eine Reduzierung der Diuretikadosis behandelt. Bestehen die Symptome fort, kann die Dosis des ACE-Hemmers verringert werden. Zu Beginn der Therapie oder während einer Auftitrierung von Carvedilol kann es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsretention kommen. In diesen Fällen ist die Dosis des Diuretikums zu erhöhen, und die Carvediloldosis darf erst dann weiter erhöht werden, wenn klinische Stabilität besteht. Gelegentlich kann es jedoch auch erforderlich sein, die Carvediloldosis zu reduzieren oder das Arzneimittel ganz abzusetzen.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mit Digitalis behandelt werden, ist Carvedilol mit Vorsicht einzusetzen, da sowohl Digitalis als auch Carvedilol die AV-Überleitungszeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

**Nierenfunktion bei kongestiver Herzinsuffizienz**

Eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter der Behandlung mit Carvedilol bei Patienten mit Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit und generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die diese Risikofaktoren aufweisen, ist die Nierenfunktion während einer Titration der Carvediloldosis zu überwachen. Kommt es zu einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion, ist die Carvediloldosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen.

**Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt**

Vor Einleitung der Behandlung mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein und sollte zumindest in den letzten 48 Stunden vor Behandlungsbeginn einen ACE-Hemmer erhalten haben, wobei die Dosis dieses ACE-Hemmers zumindest in den letzten 24 Stunden unverändert sein sollte.

**Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit**

Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD), die zu Bronchospasmus neigen und die **keine** oralen oder inhalativen Arzneimittel erhalten, dürfen nur mit Vorsicht mit Carvedilol behandelt werden und nur, wenn die zu erwartende Verbesserung das mögliche Risiko überwiegt.

Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann es aufgrund einer möglichen Erhöhung des respiratorischen Widerstands zu Atemnot kommen.

Die Patienten sind in der Einleitungsphase engmaschig zu überwachen, und im Falle von Bronchospasmen sind die Titration von Carvedilol und die Carvediloldosis zu verringern.

**Diabetes**

Carvedilol kann die frühen Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren oder abschwächen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz kann es gelegentlich in Verbindung mit der Anwendung von Carvedilol zu einer beeinträchtigten Blutzuckereinstellung kommen. Daher sind Diabetiker, die Carvedilol erhalten, durch regelmäßige Blutzuckermessungen – insbesondere während einer Dosistitration – engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf ist darüber hinaus die Dosierung des Antidiabetikums anzupassen (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Auch nach einer längeren Fastenperiode ist der Blutzuckerspiegel engmaschig zu überwachen.

**Thyrotoxikose**

Carvedilol kann die Merkmale (Symptome) einer Thyrotoxikose maskieren.

**Bradykardie**

Carvedilol kann zu Bradykardie führen. Kommt es zu einem Abfall der Pulsfrequenz auf unter 55 Schläge pro Minute, ist die Carvediloldosis zu verringern.

**Gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern**

Bei der gleichzeitigen Gabe von Carvedilol mit Kalziumkanalblockern wie Verapamil und Diltiazem oder mit anderen Antiarrhythmika, insbesondere Amiodaron, sind der Blutdruck und das EKG des Patienten sorgfältig zu überwachen. Eine gleichzeitige intravenöse Verabreichung ist zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Cimetidin darf gleichzeitig nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkungen von Carvedilol verstärkt werden können (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

**Kontaktlinsen**

Bei Kontaktlinsenträgern ist auf eine möglicherweise verringerte Produktion von Tränenflüssigkeit hinzuweisen.

**Überempfindlichkeit**

Bei der Gabe von Carvedilol an Patienten, bei denen es in der Vergangenheit zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gekommen ist sowie an Patienten, die sich einer Desensibilisierungsbehandlung unterziehen, ist mit Vorsicht vorzugehen, da Betablocker sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Intensität der anaphylaktischen Reaktionen verstärken können.

**Psoriasis**

Bei der Verschreibung von Betablockern an Patienten mit Psoriasis ist Vorsicht geboten, da Hautreaktionen verstärkt werden können. Solche Patienten sollten Carvedilol nur nach Abklärung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einnehmen.

**Periphere Gefäßerkrankungen und Raynaud-Syndrom**

Carvedilol ist bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen mit Vorsicht einzusetzen, da Betablocker die Krankheitssymptome verstärken können. Dasselbe gilt auch für Patienten mit Raynaud-Syndrom, da es zu einer Exazerbation bzw. Verstärkung der Symptome kommen kann.

Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie Debrisoquin nur schlecht verstoffwechseln, sind während der Einleitung der Therapie engmaschig zu überwachen (siehe 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung darf Carvedilol nicht bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, Orthostase, akut-entzündlicher Herzkrankheit, hämodynamisch relevanter Obstruktion der Herzklappen oder des Auswurftraktes, peripherer Arterienerkrankung im Endstadium sowie einer Begleitbehandlung mit  $\alpha_1$ -Rezeptorantagonisten oder  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten angewendet werden.

#### **Phäochromozytom**

Bei Patienten mit Phäochromozytom sollte vor der Anwendung von Betablockern eine Initialbehandlung mit Alphablockern eingeleitet werden. Auch wenn Carvedilol zu einer Alpha- und Betablockade führt, liegen bei dieser Erkrankung keine ausreichenden Erfahrungen vor. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Aufgrund seiner negativen dromotropen Wirkung ist Carvedilol bei Patienten mit Herzblock ersten Grades mit Vorsicht einzusetzen.

#### **Prinzmetal-Angina**

Substanzen mit nichtselektiv betablockierender Wirkung können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Schmerzen im Brustraum auslösen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Carvedilol bei diesen Patienten vor, obwohl solche Symptome möglicherweise durch die alphablockierende Wirkung von Carvedilol verhindert werden. Dennoch ist bei der Verabreichung von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina Vorsicht geboten.

#### **Anästhesie und größere chirurgische Eingriffe**

Betablocker verringern das Risiko von Arrhythmien bei einer Anästhesie, allerdings kann gleichzeitig das Risiko einer Hypotonie erhöht sein. Bei Patienten, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen, ist daher aufgrund der synergistischen negativ inotropen Effekte von Carvedilol und Anästhetika Vorsicht geboten. Neuere Untersuchungen lassen jedoch auf einen Nutzen durch Betablocker bei der Prävention einer perioperativen kardiologischen Morbidität und der Verringerung der Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen schließen.

#### **Entzugssyndrom**

Wie bei anderen Betablockern darf auch Carvedilol nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Die Carvediloltherapie muss kontinuierlich über zwei Wochen ausgeschlichen werden, z. B. durch Verringerung der Tagesdosis auf die Hälfte alle drei Tage. Bei Bedarf kann gleichzeitig eine Substitutionsbehandlung eingeleitet werden, um eine Exazerbation der Angina pectoris zu vermeiden.

Die Anwendung von Carvedilol-Teva<sup>®</sup> kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Carvedilol-Teva<sup>®</sup> als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen erblichen Störungen wie Galactose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Carvedilol gilt als Substrat und auch als Hemmstoff des P-Glykoproteins. Daher kann die Bioverfügbarkeit von Substanzen, die durch das P-Glykoprotein transportiert werden, bei gemeinsamer Verabreichung von Carvedilol erhöht sein. Zusätzlich kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch Induktoren oder Inhibitoren des P-Glykoproteins verändert werden.

Inhibitoren wie auch Induktoren des CYP2D6- und CYP2C9-Isoenzym können sowohl den systemischen als auch den präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, sodass die Plasmakonzentration des R- und S-Isomers von Carvedilol vermindert oder erhöht sein kann. Einige Beispiele, welche bei Patienten oder gesunden Personen beobachtet wurden, sind wie folgt angeführt; die Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

#### *Digoxin*

Bei hypertonen Patienten wurde im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Carvedilol und Digoxin ein Anstieg der Steady-state-Spiegel von Digoxin um etwa 15 % und von Digitoxin um etwa 13 % beobachtet. Sowohl Digoxin als auch Carvedilol verlangsamen die AV-Überleitung. Bei der Einleitung, dem Absetzen oder der Anpassung der Carvedilolbehandlung wird eine verstärkte Überwachung der Digoxinplasmaspiegel empfohlen.

*Rifampicin:* In einer Studie an 12 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Rifampicin die Plasmakonzentration von Carvedilol um ca. 70 %, höchstwahrscheinlich durch Induktion des P-Glykoproteins, was zu einer Erniedrigung der intestinalen Absorption von Carvedilol führt.

**Ciclosporin**

In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Carvedilol eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei etwa 30 % der Patienten musste die Ciclosporindosis reduziert werden, um die Ciclosporinkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten, während bei den übrigen keine Anpassung erforderlich war. Im Durchschnitt wurde die Ciclosporindosis bei diesen Patienten um rund 20 % reduziert. Aufgrund der erheblichen interindividuellen Variabilität der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporinkonzentrationen nach Beginn der Therapie mit Carvedilol engmaschig zu überwachen und die Ciclosporindosis nach Bedarf anzupassen.

**Amiodaron:** Bei Patienten mit Herzinsuffizienz senkt Amiodaron, vermutlich durch Inhibition von CYP2C9, die Clearance von S-Carvedilol. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von R-Carvedilol veränderte sich nicht. Folglich besteht das potentielle Risiko einer erhöhten  $\beta$ -Blockade, verursacht durch den Anstieg der S-Carvedilol-Plasmakonzentration.

**Fluoxetin:** Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten cross-over Studie an 10 Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77%igen Erhöhung der mittleren AUC des R(+)-Enantiomers. Bei den Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

**Cimetidin:** Unter Cimetidin war die AUC um etwa 30 % erhöht, die  $C_{max}$  blieb jedoch unverändert. Grundsätzlich ist bei Patienten Vorsicht geboten, die mit Inhibitoren (z. B. Cimetidin) der mischfunktionellen Oxidasen behandelt werden, da in diesen Fällen die Serumspiegel von Carvedilol ansteigen können. Aufgrund der relativ geringen Auswirkung von Cimetidin auf die Blutspiegel von Carvedilol ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klinisch relevanten Wechselwirkung jedoch minimal.

**Pharmakodynamische Wechselwirkungen****Katecholamin-abbauende Substanzen**

Die Begleitbehandlung mit Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin und Monoaminoxidasehemmern kann die Herzfrequenz zusätzlich herabsetzen. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie zu überwachen.

**Dihydropyridine**

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

**Nitrate**

Verstärkte hypotone Wirkungen.

**Sonstige Antihypertonika**

Carvedilol kann die Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Antihypertonika (z. B.  $\alpha_1$ -Rezeptorantagonisten) und von Wirkstoffen mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen wie Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Vasodilatoren und Alkohol verstärken.

**Clonidin**

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Substanzen mit betablockierenden Eigenschaften kann zu einer Verstärkung der blutdruck- und herzfrequenzsenkenden Wirkung führen. Bei Beendigung einer Kombinationstherapie ist zuerst der Betablocker abzusetzen. Die Clonidinbehandlung kann dann einige Tage später durch schrittweise Verringerung der Dosierung beendet werden.

**Kalziumkanalblocker und andere Antiarrhythmika**

(siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Carvedilol und Diltiazem, Verapamil und/oder Amiodaron kam es in vereinzelt Fällen zu Reizleitungsstörungen (selten mit einer Störung der Hämodynamik). Wie bei anderen Betablockern müssen bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ EKG und Blutdruck wegen des Risikos einer AV-Überleitungsstörung oder einer Herzinsuffizienz (synergetischer Effekt) engmaschig überwacht werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carvedilol und Amiodaron (oral) oder Klasse-I-Antiarrhythmika muss ebenfalls eine engmaschige Überwachung erfolgen. Bei Patienten, die Amiodaron erhielten, wurde kurz nach Beginn der Behandlung mit einem Betablocker über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern berichtet. Bei gleichzeitiger intravenöser Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse Ia und Ic besteht die Gefahr einer Herzinsuffizienz.

**Antidiabetika einschließlich Insulin**

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann verstärkt sein. Die Anzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) können maskiert oder abgeschwächt sein. Bei Patienten, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden, ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutzuckerwerte erforderlich.

**Anästhetika:** Bei der Anästhesie ist auf die potenziellen negativ inotropen und blutdrucksenkenden Wechselwirkungen von Carvedilol und Anästhetika zu achten. Daher wird eine sorgfältige Überwachung der Vitalzeichen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**NSAR, Östrogene und Kortikosteroide**

Die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol ist infolge einer Wasser- und Natriumretention reduziert. Die gleichzeitige Verabreichung von NSARs und Betablockern kann zu einem Blutdruckanstieg und einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen.

**Sympathomimetika mit alpha- und betamimetischer Wirkung**

Es besteht das Risiko einer Hypertonie und übermäßigen Bradykardie.

Nicht-selektive Betablocker vermindern die bronchodilatatorische Wirkung von Beta-agonistischen Bronchodilatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

**Ergotamin**

Vasokonstriktion verstärkt.

**Neuromuskuläre Blocker**

Verstärkter neuromuskulärer Block.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Für Carvedilol liegt keine hinreichende klinische Erfahrung bei Schwangeren vor.

Die Anwendung von Carvedilol in der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen, sofern nicht der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene/neugeborene Kind überwiegt. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Betablocker reduzieren die Plazentaperfusion, was zum intrauterinen Tod und vorzeitigen Geburten unreifer Feten führen kann. Darüber hinaus kann es bei dem Fetus und dem Neugeborenen zu unerwünschten Reaktionen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie, Atemdepression und Hypothermie) kommen. Das postnatale Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen kann bei dem Neugeborenen postnatal erhöht sein. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Carvedilol (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Die Behandlung ist 2-3 Tage vor dem errechneten Geburtstermin abubrechen. Ist dies nicht möglich, ist das Neugeborene in den ersten 2-3 Lebenstagen zu überwachen.

### Stillzeit

Carvedilol ist lipophil. Ergebnissen aus Untersuchungen mit Ratten zufolge gehen Carvedilol und seine Metaboliten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Carvedilol in die Muttermilch übergeht und daher sollten Mütter, die mit Carvedilol behandelt werden, nicht stillen.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Carvedilol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch individuell unterschiedliche Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, nach Dosissteigerungen, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

### (a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen und Bradykardie nicht dosisabhängig.

### (b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei den meisten mit Carvedilol assoziierten Nebenwirkungen ist das Risiko eines Auftretens für alle Indikationen gleich. Ausnahmen sind unter Punkt (c) gelistet.

Folgende Häufigkeitsangaben werden zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Häufig: Bronchitis, Lungenentzündung, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Anämie

Selten: Thrombozytopenie

Sehr selten: Leukopenie

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Sehr selten: Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Störungen des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bestehendem Diabetes

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig: Depressionen, depressive Verstimmungen

Gelegentlich: Schlafstörungen

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Präsynkopen, Synkopen, Parästhesie

#### *Augenerkrankungen*

Häufig: Sehstörungen, verminderter Tränenfluss (Augentrockenheit), Augenreizung

#### *Herzkrankungen*

Sehr häufig: Herzinsuffizienz

Häufig: Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung

Gelegentlich: AV-Block, Angina pectoris

#### *Gefäßkrankungen*

Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (Kältegefühl in den Extremitäten, periphere Gefäßkrankung, Verschlechterung der Beschwerden bei Patienten mit Claudicatio intermittens bzw. Raynaud-Syndrom)

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Häufig: Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten

Selten: Verstopfte Nase

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Sehr selten: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gammaglutamyltransferase (GGT) erhöht

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriatische und Lichen-planus-ähnliche Hautläsionen), Alopezie

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



*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Gliederschmerzen

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Häufig: Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder bestehender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen

Sehr selten: Harninkontinenz bei Frauen

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr häufig: Asthenie (Erschöpfung)

Häufig: Schmerzen

*(c) Beschreibung spezieller Nebenwirkungen*

Schwindel, Synkopen, Kopfschmerzen und Asthenie sind für gewöhnlich leicht ausgeprägt und treten mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Behandlungsbeginn auf.

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

Herzinsuffizienz ist eine Nebenwirkung, die sowohl unter Placebo als auch unter Carvedilol häufig auftritt (14,5 % bzw. 15,4 %, bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt).

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

Aufgrund der Klasseneigenschaften der Beta-Adrenorezeptorenblocker kann sich ein latenter Diabetes mellitus manifestieren bzw. ein schon bestehender Diabetes verschlechtern und die Blutzuckergegenregulation kann gehemmt werden.

Eine durch Carvedilol verursachte Harninkontinenz bei Frauen ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

*Symptome und Anzeichen*

Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Herzstillstand führen. Darüber hinaus kann es zu Atemproblemen, Bronchospasmus, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und Krämpfen kommen.

*Behandlung.* Über die generellen Behandlungsmaßnahmen hinaus sind die Vitalfunktionen zu überwachen und, falls erforderlich, intensivmedizinisch zu korrigieren. Folgende unterstützende Maßnahmen können ergriffen werden:

Atropin: 0,5 - 2 mg intravenös (zur Behandlung bei schwerer Bradykardie).

Zur Unterstützung der ventrikulären Funktion wird die intravenöse Gabe von Glukagon oder Sympathomimetika empfohlen.

Glukagon: initial 1 - 10 mg intravenös, anschließend bei Bedarf eine langsame Infusion von 2 - 5 mg/Stunde (zur Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf-Funktion).

Sympathomimetika entsprechend ihrer Wirksamkeit und dem Körpergewicht des Patienten: Dobutamin, Isoprenalin oder Adrenalin.

Falls eine positiv inotrope Wirkung erforderlich ist, sollte die Gabe von Phosphodiesterase-Hemmern (PDE-Hemmern) in Betracht gezogen werden.

Äußert sich die Überdosierung vorwiegend in einer peripheren Vasodilatation, ist dem Patienten Noradrenalin oder Etilefrin zu verabreichen. Dabei muss der Kreislauf des Patienten ständig überwacht werden.

Spricht der Patient bei Bradykardie nicht auf Arzneimittel an, sollte eine Schrittmachertherapie eingeleitet werden. Zur Behandlung eines Bronchospasmus sind dem Patienten Betasympathomimetika (als Aerosol oder intravenös, falls das Aerosol keine entsprechende Wirkung zeigt) oder Aminophyllin als langsame intravenöse Injektion oder Infusion zu verabreichen. Leidet der Patient unter Krämpfen, kann Diazepam oder Clonazepam in Form einer langsamen intravenösen Injektion verabfolgt werden.

Da Carvedilol überwiegend proteingebunden vorliegt, kann es nicht durch Dialyse eliminiert werden.

Wichtig! Befindet sich der Patient im Falle einer schweren Überdosierung im Schockzustand, ist die unterstützende Behandlung über ausreichend lange Zeit (d. h. bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat) weiterzuführen, da Elimination und Wiederverteilung von Carvedilol wahrscheinlich verlangsamt sind. Die Dauer der Behandlung mit einem Gegenmittel hängt von der Schwere der Überdosierung ab. Die unterstützende Behandlung ist fortzusetzen, bis der Patient stabilisiert ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Alpha- und Betablocker

**ATC-Code:** C07A G02

Carvedilol ist ein vasodilatatorischer nicht-selektiver Betablocker, der durch selektive Alpha<sub>1</sub>-Rezeptorblockade den peripheren Gefäßwiderstand verringert und durch nicht-selektive Betablockade den Renin-Angiotensin-Mechanismus unterdrückt. Die Plasminogenaktivität ist vermindert; eine Flüssigkeitsretention ist selten.

Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathomimetische Wirkung (ISA). Wie Propranolol verfügt es über membranstabilisierende Eigenschaften.

Carvedilol ist ein Racemat zweier Stereoisomere. Für beide Enantiomere wurde im Tiermodell eine Blockade der alpha-adrenergen Rezeptoren nachgewiesen. Die nicht-selektive Beta<sub>1</sub>- und Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptorblockade wird hauptsächlich dem S(-)-Enantiomer zugeschrieben.

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seiner Metaboliten wurden im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen in vitro und in vivo sowie bei einer Reihe menschlicher Zelltypen in vitro nachgewiesen.

Bei hypertonen Patienten geht eine Senkung des Blutdrucks – im Gegensatz zu reinen Betablockern – nicht mit einem gleichzeitigen Anstieg des peripheren Widerstands einher. Die Herzfrequenz ist leicht vermindert. Das Schlagvolumen bleibt unverändert. Da der renale Blutfluss und die Nierenfunktion, ebenso wie der periphere Blutfluss, normal bleiben, kommt es selten zu kalten Extremitäten, die unter Betablockern häufig beobachtet werden. Bei hypertonen Patienten erhöht Carvedilol den Norepinephrin-Plasmaspiegel.

Bei einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Angina wurde eine antiischämische und schmerzlindernde Wirkung von Carvedilol beobachtet. Hämodynamische Untersuchungen haben ergeben, dass Carvedilol die ventrikuläre Vor- und Nachlast reduziert. Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Stauungsinsuffizienz zeigt Carvedilol eine günstige Wirkung auf die Hämodynamik, die linksventrikuläre Auswurfraction und die Größe.

Carvedilol hat keinen negativen Einfluss auf das Serumlipidprofil oder die Elektrolyte. Das Verhältnis zwischen HDL (Lipoproteine hoher Dichte) und LDL (Lipoproteine geringer Dichte) bleibt normal.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### *Resorption und Verteilung*

Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Carvedilol beträgt etwa 25 %. Der maximale Plasmaspiegel wird ca. 1 Stunde nach der Verabreichung erreicht. Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, auch wenn die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels verzögert ist. Carvedilol ist eine hochgradig lipophile Verbindung. Carvedilol ist zu etwa 98 % bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt ca. 2 l/kg.

**Biotransformation**

Der First-pass-Effekt liegt nach oraler Verabreichung bei ca. 60 – 75 %.

Carvedilol wird extensiv in mehrere Metabolite verstoffwechselt, die hauptsächlich über die Galle eliminiert werden. Carvedilol wird in der Leber in erster Linie durch Oxidierung des aromatischen Rings und Glukuronidierung verstoffwechselt. Eine Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring ergeben drei aktive Metaboliten mit betablockierender Wirkung. Im Vergleich zu Carvedilol besitzen diese drei aktiven Metaboliten eine schwache vasodilatatorische Wirkung. Präklinische Studien haben ergeben, dass die betablockierende Wirkung des 4'-Hydroxyphenolmetaboliten 13 Mal stärker ist als die von Carvedilol. Allerdings ist die Metabolitkonzentration beim Menschen etwa um das Zehnfache niedriger als die Konzentration von Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazolmetaboliten von Carvedilol sind mit einer 30- bis 80-fachen Wirksamkeit im Vergleich zu Carvedilol hoch wirksame Antioxidanzien.

**Elimination**

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol liegt zwischen 6 und 10 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt etwa bei 590 ml/Min. Die Elimination erfolgt überwiegend biliär. Carvedilol wird primär über die Fäzes ausgeschieden. Ein geringer Teil wird über die Nieren als Metabolite ausgeschieden.

**Linearität/Nicht-Linearität**

Zwischen Dosis und Plasmaspiegeln besteht eine lineare Korrelation. Bei Patienten mit langsamer Hydroxylierung von Debrisoquin erhöhte sich der Carvedilol-Plasmaspiegel im Vergleich zu Patienten mit raschem Debrisoquin-Stoffwechsel auf das Zwei- bis Dreifache.

**Ältere Patienten**

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Carvedilol altersabhängig sind, liegt der Carvedilol-Plasmaspiegel bei älteren Probanden etwa um die Hälfte höher als bei jungen Probanden.

**Leberfunktionsstörung**

Im Rahmen einer Studie mit Patienten mit Leberzirrhose betrug die Bioverfügbarkeit von Carvedilol das Vierfache, der maximale Plasmaspiegel das Fünffache und das Verteilungsvolumen das Dreifache wie bei gesunden Probanden.

**Nierenfunktionsstörung**

Bei einigen hypertonen Patienten mit mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 20-30 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) Niereninsuffizienz wurde im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ein Anstieg des Carvedilol-Plasmaspiegels um ca. 40 – 55 % beobachtet. Die Ergebnisse schwankten jedoch erheblich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien mit Ratten und Mäusen ergaben für die Dosierungen 75 mg/kg und 200 mg/kg (das 38- bis 100-Fache der täglichen Höchstdosis beim Menschen) keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Carvedilol.

Carvedilol zeigte in Standardtests *in vitro* oder *in vivo* kein mutagenes Potenzial.

Unter hoch dosiertem Carvedilol wurden bei trächtigen Ratten (<sup>3</sup> 200 mg/kg = <sup>3</sup> 100-Fach der täglichen Höchstdosis beim Menschen) Embryotoxizität und Fertilitätsstörungen beobachtet. Das körperliche Wachstum und die Entwicklung der Feten waren ab der Dosis von <sup>3</sup> 60 mg/kg (<sup>3</sup> das 30-Fache der täglichen Höchstdosis beim Menschen) verzögert. Bei der Dosis 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg (dem 38- bis 100-Fachen der maximalen Höchstdosis beim Menschen) trat bei Ratten oder Kaninchen eine Embryoletalität (erhöhte Mortalität nach der Einnistung des Embryos) auf, jedoch keine Teratogenität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Sonstige Bestandteile**

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten :

Lactose-Monohydrat

Povidon (K 30)

Crospovidon

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

Eisen(III)-oxid

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten :

Lactose-Monohydrat  
Povidon (K 30)  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten :

Lactose-Monohydrat  
Povidon (K 30)  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Eisen(III)-oxid

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten :

Lactose-Monohydrat  
Povidon (K 30)  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Bliester.  
Packungen mit 30 Tabletten.

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Bliester.  
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Bliester.  
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Bliester.  
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

## 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 3,125 mg Tabletten*  
62110.00.00

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 6,25 mg Tabletten*  
62110.01.00

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 12,5 mg Tabletten*  
62110.02.00

*Carvedilol-Teva<sup>®</sup> 25 mg Tabletten*  
62110.03.00

**9. DATUM DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

12.05.2005/25.02.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2013

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig