

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carvedilol-Teva[®] 3,125 mg Tabletten

Carvedilol-Teva[®] 6,25 mg Tabletten

Carvedilol-Teva[®] 12,5 mg Tabletten

Carvedilol-Teva[®] 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carvedilol-Teva[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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 Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Carvedilol-Teva[®] 3,125 mg Tabletten:

Hellpflirsichfarbene, runde flache Tablette. Mit Bruchrille auf einer Seite und Prägung von "CVL " und "T1" darunter auf der anderen Seite der Tablette. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Carvedilol-Teva[®] 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 Dosen geteilt werden.

Carvedilol-Teva[®] 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 Dosen geteilt werden.

Carvedilol-Teva[®] 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 Dosen 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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 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

- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz
- Klinisch manifeste Leberfunktionsstörung
- Asthma bronchiale oder sonstige Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Akute Lungenembolie
- Prinzmetal-Angina
- Cor pulmonale
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- 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 oder anderen Antiarrhythmika (siehe 4.5)
- Gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
- Stillzeit

4.4 Besondere 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 (NYHA \geq III), Salz- und Volumenmangel (z. B. hoch dosierte Diuretika-Therapie), ältere Patienten (\geq 70 Jahre) 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.

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

Carvedilol darf bei Patienten mit instabiler Angina pectoris nur mit Vorsicht angewendet werden, da für die Anwendung bei dieser Symptomatik nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen.

Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit

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

Patienten mit Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente dürfen deshalb nicht mit Carvedilol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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

Hyperthyreose

Carvedilol kann die Merkmale (Symptome) einer Hyperthyreose 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.

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.

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 mit schweren Hautreaktionen, die möglicherweise Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.

Psoriasis

Bei der Verschreibung von Betablockern an Patienten mit Psoriasis ist Vorsicht geboten, da Hautreaktionen verstärkt werden können. Patienten mit Psoriasis in der Anamnese, verbunden mit einer Betablocker-Therapie, 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.

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 – vor Beginn der Carvedilol-Therapie kurzfristig abzusetzen, um einen möglicherweise übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden.

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 α_1 -Rezeptorantagonisten oder α_2 -Rezeptoragonisten angewendet werden.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit Phäochromozytom muss 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.

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. 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 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 allgemein-chirurgischen 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.

Kinder und Jugendliche

Carvedilol wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit nicht empfohlen.

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.

Niereninsuffizienz

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

Doping

Die Anwendung von Carvedilol-Teva[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Carvedilol-Teva[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstiger Bestandteil

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Carvedilol-Teva[®] 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-Isoenzymen 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 bis zu 20 % 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 und Tacrolimus: 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.

Im Falle einer intravenösen Gabe von Ciclosporin wird keine Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass CYP3A4 am Metabolismus von Carvedilol beteiligt ist. Da Tacrolimus ein Substrat von P-Glykoprotein und CYP3A4 ist, kann seine Pharmakokinetik durch diese Interaktionsmechanismen ebenfalls durch Carvedilol beeinflusst werden.

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 β -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.

Alkohol: Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol beeinflussen und verschiedene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akute hypotensive Wirkungen hat, die möglicherweise die durch Carvedilol verursachte Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol nur schwer in Wasser, aber in Ethanol gut löslich ist, könnte das Vorhandensein von Alkohol die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß der intestinalen Resorption von Carvedilol durch Erhöhung seiner Löslichkeit beeinflussen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Carvedilol teilweise durch CYP2E1 metabolisiert wird, einem Enzym, von dem bekannt ist, dass es durch Alkohol sowohl induziert als auch gehemmt wird.

Grapefruitsaft: Der Verzehr einer Einzeldosis von 300 ml Grapefruitsaft führte zu einer 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Carvedilol im Vergleich zu Wasser. Obwohl die klinische Relevanz dieser Beobachtung unklar ist, ist es ratsam, dass die Patienten die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zumindest solange vermeiden sollten, bis eine stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt ist.

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. α_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. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Betablocker reduzieren die Plazentaperfusion, was zum intrauterinen Tod sowie zu Fehl- und Frühgeburten führen kann. Darüber hinaus kann es bei dem Fetus und dem Neugeborenen zu unerwünschten Reaktionen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie) kommen. Das postnatale Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen kann bei dem Neugeborenen postnatal erhöht sein.

Die Behandlung ist 72-48 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin abzubrechen. Ist dies nicht möglich, ist das Neugeborene in den ersten 48-72 Lebensstunden 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. Carvedilol ist in der Stillzeit kontraindiziert. Es muss daher im Fall einer Behandlung mit Carvedilol abgestillt werden.

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 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, Sehverschlechterung, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz 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 ($< 1/10\ 000$)

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

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
	Psychose	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Präsynkope, Synkope	Häufig
	Parästhesien	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	Häufig
	verminderter Tränenfluss (trockenes Auge)	Häufig
	Augenreizungen	Häufig
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz	Sehr häufig
	Bradykardie	Häufig
	Hypervolämie (Flüssigkeitsretention)	Häufig
	AV-Block	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
Gefäßserkrankungen	Hypotonie	Sehr häufig
	Orthostatische Hypotonie	Häufig
	Störungen der peripheren Zirkulation (kalte Extremitäten, periphere Verschlusskrankheit, Verschlechterung einer intermittierenden Claudicatio und von Raynauds Phänomenen)	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
	Obstipation	Gelegentlich

	Mundtrockenheit	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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)	Sehr selten
	Alopezie	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerz in einer Extremität	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen und abnormale Nierenfunktion bei Patienten mit generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion	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
	Ödem	Häufig

(c) Beschreibung ausgewählter 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.

Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit vorbestehender Bradykardie, Dysfunktion des Sinusknotens oder AV-Block).

Hyperhidrosis

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

Über die generellen Behandlungsmaßnahmen hinaus sind die Vitalfunktionen zu überwachen und, falls erforderlich, intensivmedizinisch zu korrigieren; unter Umständen kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden.

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

Der Patient soll in Rückenlage gebracht werden. Als Gegenmittel stehen zur Verfügung:

- bei Bradykardie:
Atropin 0,5 mg bis 2 mg i. v., bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmacher-Therapie erfolgen.
- bei Hypotonie oder Schock:
Plasmaersatzmittel und gegebenenfalls Sympathomimetika.

Der betablockierende 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 Phosphodiesterasehemmers, 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.

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

Bei Bronchospasmus sollten Betasympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch i. v.) oder Aminophyllin i. v. als langsame Injektion oder Infusion gegeben werden.

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

Wichtiger Hinweis:

Bei schweren Intoxikationen mit Schocksymptomatik ist die Behandlung mit Gegenmitteln ausreichend lange fortzusetzen, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung mit den Gegenmitteln hängt von der Schwere der 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: Alpha- und Betablocker

ATC-Code: C07A G02

Wirkmechanismus

Carvedilol ist ein Racemat aus den zwei Stereoisomeren *R*- und *S*-Carvedilol, das im therapeutischen Dosisbereich gleichzeitig α - und β -blockierende Eigenschaften besitzt. Das *S*-Enantiomer hemmt kompetitiv und nicht selektiv Beta-Adrenorezeptoren, während beide Enantiomere die gleichen, für Alpha1-adrenerge Rezeptoren spezifischen Blockierungseigenschaften haben. Daher wirkt es negativ chrono-, dromo-, bathmo- und inotrop auf das Herz. In höheren Konzentrationen zeigt Carvedilol eine schwache bis moderate kalziumkanalblockierende Wirkung. Es hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität und weist (wie Propranolol) membranstabilisierende Eigenschaften auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zusätzlich zu den im Folgenden näher beschriebenen kardiovaskulären Effekten aufgrund der Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand durch seine selektive Blockade der Alpha1-Adrenorezeptoren. Darüber hinaus kann seine Kalziumkanalblockade-Aktivität den Blutfluss in spezifischen Gefäßbetten wie dem Hautkreislauf erhöhen. Durch seine betablockierende Wirkung unterdrückt Carvedilol das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wodurch die Freisetzung von Renin reduziert und Flüssigkeitsretention seltener wird. Es mindert eine durch Phenylephrin (ein Alpha1-Adrenorezeptor-Agonist), aber nicht eine von Angiotensin II hervorgerufene Blutdruckerhöhung. Es hat sich auch gezeigt, dass Carvedilol organschützende Wirkungen hat, die wahrscheinlich zumindest teilweise auf zusätzliche Eigenschaften im Zusammenhang mit seiner adrenergen Rezeptorblockadewirkung zurückzuführen sind. Es hat starke antioxidative Eigenschaften, die mit beiden Enantiomeren verbunden sind, und ist ein Fänger von reaktiven Sauerstoffradikalen. Eine Abnahme des oxidativen Stresses wurde in klinischen Studien durch Messung verschiedener Marker während der chronischen Behandlung von Patienten mit Carvedilol erreicht. Darüber hinaus hat es antiproliferative Wirkungen auf menschliche glatte Gefäßmuskelzellen. Unter Therapie mit Carvedilol bleibt ein normales Verhältnis zwischen HDL- und LDL-Cholesterin erhalten. Bei Hypertonikern mit Dyslipidämien wurde ein günstiger Einfluss auf das Lipidprofil nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zeigten folgende Ergebnisse für Carvedilol:

Bluthochdruck

Carvedilol senkt bei hypertonen Patienten den Blutdruck aufgrund einer Kombination aus Betablockade und Alpha1-modulierter Vasodilatation. Die Blutdrucksenkung ist nicht von einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes begleitet, und der periphere Blutfluss bleibt erhalten. Die Herzfrequenz wird mäßiggradig gesenkt. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben normalerweise unverändert. Carvedilol erhält das Schlagvolumen und reduziert den totalen peripheren Widerstand.

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

Koronare Herzkrankheit

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wirkt Carvedilol auch in der Langzeitbehandlung antiischämisch und antianginös. Studien zur hämodynamischen Akutwirkung zeigten eine Verringerung der ventrikulären Vorlast (Lungenarteriendruck und Lungenkapillardruck) und Nachlast (peripherer Widerstand).

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit ischämischer oder nicht ischämischer chronischer Herzinsuffizienz reduzierte Carvedilol signifikant die Mortalität und die Hospitalisierungsraten und verbesserte die Symptome und die linksventrikuläre Funktion. Die Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig.

In einer großen internationalen doppelblinden placebokontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS), wurde 2 289 Patienten mit schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, welche bereits eine optimierte Standardtherapie (z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern, gegebenenfalls Digitalis und/oder Vasodilatoren) erhielten, randomisiert entweder Carvedilol (1 156 Patienten) oder Placebo (1 133 Patienten) verabreicht. Die Patienten litten an einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von < 20 %. Die Gesamtmortalität bezogen auf 1 Jahr lag in der 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 % weniger Patienten (5,3 % versus 8,9 %) verstorben als in der Placebo-Gruppe.

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

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilol-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (39 % versus 45,4 %). Auch in der Titrationsphase verschlechterte sich in der Carvedilol-Gruppe die Herzinsuffizienz nicht im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen konnte aufgrund der begrenzten Anzahl und des begrenzten Umfangs der Studien nicht nachgewiesen werden. Die verfügbaren Studien konzentrierten sich auf die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ätiologie von der Erkrankung bei Erwachsenen unterscheidet. Während eine Reihe von Voruntersuchungen und Beobachtungsstudien zu dieser Erkrankung, einschließlich Studien zu Herzinsuffizienz als Folge von Muskeldystrophie, über mögliche positive Wirkungen von Carvedilol berichteten, sind die Ergebnisse für die Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien widersprüchlich und nicht schlüssig.

Die Sicherheitsdaten aus diesen Studien zeigen, dass die unerwünschten Ereignisse zwischen den mit Carvedilol behandelten und den Kontrollgruppen im Allgemeinen vergleichbar waren. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl im Vergleich zu Studien an Erwachsenen und dem generellen Fehlen eines optimalen Dosierungsschemas für Kinder und Jugendliche reichen die verfügbaren Daten jedoch nicht aus, um ein pädiatrisches Sicherheitsprofil für Carvedilol zu erstellen. Die Anwendung von Carvedilol bei pädiatrischen Patienten ist daher ein Sicherheitsproblem und wird nicht empfohlen, da wesentliche Informationen über Nutzen und Risiken fehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme einer 25-mg-Kapsel wird Carvedilol bei gesunden Probanden nach etwa 1 ½ Stunden (t_{max}) mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von 21 µg/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 gesunden 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 betablockierenden 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 gesunden 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. Daraus wurde gefolgert, dass der genetische Polymorphismus von CYP2D6 nur von begrenzter klinischer Bedeutung sein kann. Diese Einschätzung wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften aufgrund des CYP2D6-Polymorphismus keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakodynamische Reaktion bei gesunden Freiwilligen hatten und dass es keinen Zusammenhang zwischen dem CYP2D6-Genotyp oder -Phänotyp und der Carvedilol-Dosis oder der Rate der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz gab.

Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei den gleichen gesunden 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

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

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Patienten mit 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 manifestierter 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 Anpassung 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

Carvedilol-Teva[®] 3,125 mg Tabletten:

Lactose-Monohydrat
Povidon (K 30)
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
Eisen(III)-oxid

Carvedilol-Teva[®] 6,25 mg Tabletten:

Lactose-Monohydrat
Povidon (K 30)
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Carvedilol-Teva[®] 12,5 mg Tabletten:

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

Carvedilol-Teva[®] 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carvedilol-Teva[®] 3,125 mg Tabletten:

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

Carvedilol-Teva[®] 6,25 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Blister.

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Carvedilol-Teva[®] 12,5 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Blister.

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Carvedilol-Teva[®] 25 mg Tabletten:

Weiß opaque PVC/PVdC-Aluminium-Blister.

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carvedilol-Teva[®] 3,125 mg Tabletten

62110.00.00

Carvedilol-Teva[®] 6,25 mg Tabletten

62110.01.00

Carvedilol-Teva[®] 12,5 mg Tabletten

62110.02.00

Carvedilol-Teva[®] 25 mg Tabletten

62110.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.02.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig