

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dilatrend® 6,25 mg, Tabletten
Dilatrend® 12,5 mg, Tabletten
Dilatrend® 25 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Dilatrend 6,25 mg enthält 6,25 mg Carvedilol.
1 Tablette Dilatrend 12,5 mg enthält 12,5 mg Carvedilol.
1 Tablette Dilatrend 25 mg enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Die Dilatrend 6,25 mg, Dilatrend 12,5 mg und Dilatrend 25 mg - Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Dilatrend 6,25 mg – Tabletten:

Runde, gelbe Tabletten mit Bruchrille und der Prägung BM auf der einen und F1 auf der anderen Seite.

Dilatrend 12,5 mg – Tabletten:

Runde, hellbraune Tabletten mit Bruchrille und der Prägung BM auf der einen und H3 auf der anderen Seite.

Dilatrend 25 mg – Tabletten:

Runde, weiße bis blass gelblich-beige Tabletten mit Bruchrille und der Prägung BM auf der einen und D5 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein unselektiver β - und α_1 -Rezeptorenblocker.

Dilatrend wird angewendet bei Erwachsenen.

Dilatrend 6,25 mg / Dilatrend 12,5 mg

- Chronische Herzinsuffizienz:
wenn keine Kontraindikation vorliegt, ist Dilatrend bei allen Patienten mit stabiler, symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmern und Diuretika mit oder ohne Digitalis) indiziert.

Dilatrend 25 mg

- essentielle Hypertonie
- chronisch stabile Angina pectoris
- Chronische Herzinsuffizienz:
wenn keine Kontraindikation vorliegt, ist Dilatrend bei allen Patienten mit stabiler symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmern und Diuretika mit oder ohne Digitalis) indiziert.

Hinweis zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Essentielle Hypertonie

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

Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis langsam in mindestens 2-wöchigen Abständen erhöht werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis bei 50 mg einmal täglich oder zweimal 25 mg Carvedilol, über den Tag verteilt, liegt.

Eine Tagesmenge von 50 mg Carvedilol darf nicht überschritten werden.

Chronisch stabile Angina pectoris

Die Therapie sollte mit 12,5 mg Carvedilol zweimal täglich an den ersten beiden Tagen begonnen werden. Danach sollte mit zweimal täglich 25 mg Carvedilol weiterbehandelt werden. Im Allgemeinen genügen zweimal 25 mg Carvedilol über den Tag verteilt.

Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis in mindestens 2-wöchigen Abständen erhöht werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis bei 100 mg liegt, die über den Tag verteilt eingenommen werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Die empfohlene Initialdosis beträgt zweimal täglich 3,125 mg (eine halbe 6,25 mg Tablette) Carvedilol über zwei Wochen. Wenn diese Dosis vertragen wird, sollte die Dosis in mindestens 2-wöchigen Abständen auf zweimal täglich 6,25 mg Carvedilol, dann auf zweimal täglich 12,5 mg und danach auf zweimal täglich 25 mg Carvedilol erhöht werden. Dabei sollte die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden. Die minimal effektive Dosierung

beträgt zweimal täglich 6,25 mg Carvedilol. Die maximale Dosierung beträgt in der Regel zweimal täglich 25 mg Carvedilol bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz und bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz mit einem Körpergewicht unter 85 kg. Nur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz mit einem Körpergewicht über 85 kg kann unter intensiver Überwachung des Patienten vorsichtig versucht werden, die Dosierung auf maximal zweimal täglich 50 mg Carvedilol zu erhöhen.

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

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

Falls die Therapie mit Dilatrend länger als 1 Woche unterbrochen wurde, soll die Therapie mit einer geringeren Dosis (zweimal pro Tag) wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise individuelle Einstellung wie oben angegeben erfolgen. Falls die Therapie mit Dilatrend länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, soll die Therapie mit 3,125 mg - zweimal pro Tag über 2 Wochen wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise individuelle Einstellung wie oben angegeben erfolgen.

Dosierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion

Die erforderliche Dosis muss für jeden Patienten individuell ermittelt werden. Die verfügbaren pharmakokinetischen Parameter und publizierte klinische Studien bei Patienten mit verschiedenen Graden von Niereninsuffizienz (inkl. Nierenversagen) zeigen, dass bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz Änderungen in den Carvedilol-Dosierungsempfehlungen nicht erforderlich sind (siehe auch Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifestierter Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei älteren Patienten

- Bei essentieller Hypertonie

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

- Bei chronisch stabiler Angina pectoris

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Dilatrend bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Dilatrend wird deshalb für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Es wird empfohlen, Dilatrend zusammen mit den Mahlzeiten einzunehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert wird und somit möglicherweise orthostatische Effekte vermindert werden können.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dilatrend ist in der Regel eine Langzeittherapie und soll - wenn möglich - nicht abrupt abgesetzt, sondern über 1 bis 2 Wochen ausschleichend beendet werden.

4.3 *Gegenanzeigen*

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

4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

Hypertonie

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

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, soll Dilatrend nicht angewendet werden bei labiler oder sekundärer Hypertonie, kompletten Schenkelblockbildern, Neigung zu Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase), akuten entzündlichen Herzerkrankungen, hämodynamisch wirksamen Veränderungen der Herzklappen oder des Herzausflustraktes, Endstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen sowie gleichzeitiger Therapie mit α_1 -Rezeptorantagonisten oder α_2 -Rezeptoragonisten.

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

Chronische (kongestive) Herzinsuffizienz

Dilatrend soll grundsätzlich immer zusätzlich zu der Herzinsuffizienz-Standardtherapie - bestehend aus Diuretika, Digitalis, ACE-Hemmern und/oder anderen Vasodilatoren - eingesetzt werden. Die Dilatrend-Behandlung darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der konventionellen Basis-Herzinsuffizienz-Therapie stabil eingestellt ist, d. h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Dilatrend zumindest für vier Wochen stabil sein.

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

Bei Patienten mit (kongestiver) Herzinsuffizienz kann es während der Auftitrierung der Dosis von Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder zu Flüssigkeitsretention kommen. Bei Auftreten solcher Symptome sollte die Diuretika-Dosis erhöht werden und die Carvedilol-Dosis nicht weiter erhöht werden, bis eine klinische Stabilität erreicht ist. Gelegentlich kann es aber auch notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder, in seltenen Fällen, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen. Solche Vorfälle schließen eine anschließende erfolgreiche Titration von Carvedilol nicht aus. Aufgrund des negativen Effektes auf die AV-Überleitung sollte Dilatrend mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block I. Grades angewendet werden.

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

Nierenfunktion bei (kongestiver) Herzinsuffizienz

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

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

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

Dilatrend sollte 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 Lungenerkrankung

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

Diabetes

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

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

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

Periphere Gefäßerkrankung und Raynaud Krankheit

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen (wie z. B. die Raynaud Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden, da β -Rezeptorenblocker Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern können.

Hyperthyreose

Carvedilol kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und größere Operationen

Wegen der Addition der negativ-inotropen Effekte von Carvedilol und einigen Anästhetika ist bei Patienten Vorsicht geboten, die sich einer Operation unterziehen müssen.

Bradykardie

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

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie ist bei der Anwendung von β -blockierenden

Substanzen Vorsicht geboten, da sowohl die Empfindlichkeit gegen Allergene als auch die Schwere von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht werden kann.

Risiko einer anaphylaktischen Reaktion

Während der Einnahme von β -Rezeptorenblockern können Patienten, die in ihrer Vorgeschichte schwere anaphylaktische Reaktionen auf eine Vielzahl von Allergenen aufweisen, empfindlicher auf wiederholte Exposition reagieren, seien diese versehentlich, diagnostisch oder therapeutisch. Solche Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen von Epinephrin an, die zur Behandlung allergischer Reaktionen verwendet werden.

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

Patienten mit Psoriasis in der Anamnese, verbunden mit einer β -Rezeptorenblocker-Therapie, sollten Carvedilol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung von Calciumkanalblockern

Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung von EKG und Blutdruck erforderlich.

Phäochromozytom

Patienten mit Phäochromozytom dürfen erst nach ausreichender α -Rezeptorenblockade mit β -Rezeptorenblockern therapiert werden. Obwohl Carvedilol α - und β -blockierende pharmakologische Eigenschaften hat, liegen für dessen Anwendung bei dieser Erkrankung keine Erfahrungen vor. Daher sollte Carvedilol bei Patienten mit Verdacht auf Phäochromozytom mit Vorsicht angewendet werden.

Prinzmetal-Angina

Wirkstoffe mit nicht selektiven β -blockierenden Eigenschaften können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Brustschmerzen provozieren. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Carvedilol bei diesen Patienten, obwohl die α -blockierenden Eigenschaften von Carvedilol solche Symptome verhindern könnten. Carvedilol ist bei Patienten mit diagnostizierter Prinzmetal-Angina kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Carvedilol bei Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina sollte mit Vorsicht erfolgen.

Kontaktlinsen

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

Entzugssyndrom

Eine Carvedilol Behandlung sollte nicht plötzlich abgebrochen werden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Es empfiehlt sich eine schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen.

Anwendung als Dopingmittel

Die Anwendung von Dilatrend kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Dilatrend als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Lactose

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

Saccharose

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Kinder und Jugendliche

Dilatrend 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 β -Rezeptorenblockern 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).

Leberinsuffizienz

Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifester Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine pharmakokinetische Studie an zirrhotischen Patienten hat gezeigt, dass die Exposition (AUC) gegenüber Carvedilol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden um das 6,8-fache erhöht war.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss von Carvedilol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Carvedilol ist sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor des P-Glykoproteins. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die vom P-Glykoprotein transportiert werden, durch die gleichzeitige Gabe von Carvedilol erhöht wird. Außerdem kann die

Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch andere Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins verändert werden.

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

Ciclosporin und Tacrolimus: In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Dilatrend eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Es scheint, dass Carvedilol die Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Ciclosporin um ca. 10 – 20 % steigert. Zur Erhaltung des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels war eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis bei diesen Patienten um durchschnittlich 10 – 20 % erforderlich. Der Mechanismus für die Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit der Hemmung der Aktivität des P-Glykoproteins im Darm verbunden sein. Aufgrund der erheblichen Variabilität der individuellen Ciclosporin-Spiegel wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentration nach Beginn der Therapie mit Carvedilol sorgfältig zu überwachen und die Dosis von Ciclosporin gegebenenfalls anzupassen. Im Falle einer 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.

Einfluss anderer Arzneimittel und Substanzen auf die Pharmakokinetik von Carvedilol

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, was zu einer erhöhten oder verringerten Plasmakonzentration von *R*- und *S*-Carvedilol führt (siehe Abschnitt 5.2). Einige Beispiele, die bei Patienten oder bei gesunden Probanden beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet. Diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

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

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

Amiodaron: Eine *In-vitro*-Studie mit humanen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass Amiodaron und Desethylamiodaron die Oxidation von *R*- und *S*-Carvedilol hemmen. Der Talspiegel von *S*-Carvedilol war bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Carvedilol und Amiodaron zusammen eingenommen haben, im Vergleich zu Patienten unter Carvedilol-Monotherapie signifikant um das 2,2-fache erhöht. Die Wirkung auf *S*-Carvedilol wurde Desethylamiodaron, einem Metaboliten von Amiodaron, zugeschrieben, welcher ein starker Inhibitor von CYP2C9 ist. Eine Überwachung der β -Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Amiodaron behandelt werden, wird empfohlen.

Fluoxetin und Paroxetin: Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten Crossover-Studie mit 10 Patienten mit

Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77%igen Erhöhung des mittleren AUC des *R*-Enantiomers und einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung des mittleren AUC des *S*-Enantiomers von 35 % im Vergleich zur Placebogruppe. Bei den Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Wirkung einer Einzeldosis Paroxetin, eines starken CYP2D6-Inhibitors, auf die Pharmakokinetik von Carvedilol wurde bei 12 Probanden nach einmaliger oraler Verabreichung untersucht. Trotz eines signifikanten Anstiegs der Verfügbarkeit von *R*- und *S*-Carvedilol, wurden bei den Probanden keine klinischen Effekte beobachtet.

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

Insulin oder orale Antidiabetika: Die Wirkung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln kann durch β -Rezeptorenblocker verstärkt werden. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere Tachykardie). Daher sind bei Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika anwenden, regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Catecholamin-abbauende Mittel: Patienten, die sowohl Arzneimittel mit β -blockierenden Eigenschaften als auch ein Arzneimittel einnehmen, das Catecholamine abbauen kann (z. B. Reserpin und MAO-Hemmer), sollten engmaschig auf Zeichen von Hypotonie und/oder schwerer Bradykardie beobachtet werden.

Digoxin: Die Anwendung von β -Rezeptorenblockern zusammen mit Digoxin kann zu einer additiven Verlängerung der AV-Überleitung führen.

Calciumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika: Bei gleichzeitiger Anwendung von Dilatrend und oral einzunehmenden Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika, wie z. B. Amiodaron, kann sich das Risiko für AV-Überleitungsstörungen erhöhen. Einzelfälle von Überleitungsstörungen (selten mit hämodynamischer Beeinträchtigung) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Diltiazem beobachtet. Wenn Carvedilol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika eingenommen werden muss, wird, wie bei anderen Wirkstoffen mit β -blockierenden Eigenschaften, eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (EKG) empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clonidin: Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin, Reserpin, Guanethidin, Methyl dopa oder Guanfacin mit β -Rezeptorenblockern kann eine zusätzliche blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung haben. Wenn die gleichzeitige Anwendung von β -

Rezeptorenblockern und Clonidin beendet werden muss, sollte zuerst der β -Rezeptorenblocker abgesetzt werden. Die Clonidin-Therapie kann dann einige Tage später durch schrittweise Dosisreduzierung beendet werden.

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

Anästhetika: Bei einer Narkose können sich die negativ inotropen Effekte und die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol und einiger Anästhetika und Narkotika addieren. Aus diesem Grund wird eine sorgfältige Überwachung der Vitalparameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs): Die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) und β -Rezeptorenblockern kann zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen.

β -agonistische Bronchodilatoren: Nicht kardioselektive β -Rezeptorenblocker wirken dem bronchodilatatorischen Effekt der β -agonistischen Bronchodilatoren entgegen. Eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Carvedilol liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

β -Rezeptorenblocker vermindern die Plazentaperfusion. In der Folge kann es zum intrauterinen Fruchttod des Fötus sowie zu Fehl- und Frühgeburten kommen. Außerdem können sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen.

Daher sollte Carvedilol in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind bzw. das Neugeborene rechtfertigt.

Die Behandlung mit β -Rezeptorenblockern sollte 72 – 48 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 48 – 72 Lebensstunden überwacht werden.

Stillzeit

Aus Studien mit laktierenden Tieren geht hervor, dass Carvedilol und/oder seine Metabolite in die Muttermilch von Ratten übertreten. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Muttermilch nicht untersucht. Carvedilol ist in der Stillzeit kontraindiziert. Es muss daher im Fall einer Behandlung mit Carvedilol abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zur Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

(b) Auflistung der Nebenwirkungen

Das Risiko für die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Carvedilol ist für alle Indikationen vergleichbar. Ausnahmen sind in Unterabschnitt (c) beschrieben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ und $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ und $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Bronchitis	Häufig
	Pneumonie	Häufig
	Infektionen der oberen Luftwege	Häufig
	Harnwegsinfekte	Häufig
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie	Häufig
	Thrombozytopenie	Selten
	Leukopenie	Sehr selten
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)	Sehr selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gewichtszunahme	Häufig
	Hypercholesterinämie	Häufig
	Verschlechterung der Blutglucoseregulationsmechanismen	Häufig

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
	(Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit Diabetes mellitus	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Depression, depressive Stimmungen	Häufig
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Alpträume	Gelegentlich
	Halluzinationen	Gelegentlich
	Verwirrtheit	Gelegentlich
	Psychosen	Sehr selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Präsynkopen, Synkopen	Häufig
	Parästhesien	Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen</i>	Sehstörungen	Häufig
	verminderter Tränenfluss (trockenes Auge)	Häufig
	Augenreizungen	Häufig
<i>Herzerkrankungen</i>	Herzinsuffizienz	Sehr häufig
	Bradykardie	Häufig
	Hypervolämie (Flüssigkeitsretention)	Häufig
	AV-Block	Gelegentlich
	Angina pectoris	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie	Sehr häufig
	Orthostatische Hypotonie	Häufig
	Störungen der peripheren Zirkulation (kalte Extremitäten, periphere Verschlusskrankheit, Verschlechterung einer intermittierenden Claudicatio und von Raynauds Phänomenen)	Häufig
	Hypertonie	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Dyspnoe	Häufig
	Lungenödem	Häufig
	Asthma bei prädisponierten Patienten	Häufig
	Verstopfte Nase	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Häufig
	Durchfall	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Bauchschmerzen	Häufig
	Verstopfung	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Selten
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Erhöhung von Alaninaminotransferase (ALAT), Aspartataminotransferase (ASAT) und Gammaglutamyltransferase (GGT)	Sehr selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Hautreaktionen (z. B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriatische und knötchenflechtenartige Hautläsionen)	Gelegentlich

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Schwere Hautreaktionen (z. B. Erythema multiforme, Steven-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse)	Nicht bekannt
	Alopezie	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Gliederschmerzen	Häufig
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Nierenversagen und abnormale Nierenfunktion bei Patienten mit generalisierten Gefäßerkrankungen und/oder Niereninsuffizienz	Häufig
	Miktionsstörungen	Häufig
	Harninkontinenz bei Frauen	Sehr selten
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie (Erschöpfung)	Sehr häufig
	Schmerzen	Häufig
	Ödeme	Häufig

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkopen, Kopfschmerzen und Asthenie sind normalerweise schwach ausgeprägt und treten vor allem zu Behandlungsbeginn auf.

Bei Patienten mit (kongestiver) Herzinsuffizienz kann während der Auftitration der Carvedilol-Dosis eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Carvedilol-Behandlung chronischer Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und generalisierter Gefäßerkrankung und/oder vorliegender Niereninsuffizienz wurde eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Klasse der β -Rezeptorenblocker können zur Manifestation eines latenten Diabetes mellitus führen, manifester Diabetes kann sich verschlechtern und die Mechanismen zur Regulation der Blutglucose können beeinträchtigt sein.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Carvedilol kann Harninkontinenz bei Frauen verursachen, welche nach Absetzen der Medikation wieder verschwindet.

Herzerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Überdosierung

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

Therapie von Überdosierungen

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

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

Der Patient soll in Rückenlage gebracht werden.

Als Gegenmittel stehen zur Verfügung:

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

Der β -blockierende Effekt von Carvedilol kann durch langsame i.v. Gabe von nach Körpergewicht dosierten Sympathomimetika, z. B. Isoprenalin, Dobutamin, Orciprenalin oder Adrenalin dosisabhängig vermindert und gegebenenfalls antagonisiert werden. Falls ein positiv-inotroper Effekt nötig ist, kann die Gabe eines 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 β -Sympathomimetika (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: α - und β -blockierende Substanzen

ATC-Code: C07AG02

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 β -Adrenorezeptoren, während beide Enantiomere die gleichen, für α_1 -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 Kalziumkanal-blockierende 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 β -adrenergen Rezeptoren reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand durch seine selektive Blockade der α_1 -Adrenorezeptoren. Darüber hinaus kann seine Kalziumkanalblockade-Aktivität den Blutfluss in spezifischen Gefäßbetten wie dem Hautkreislauf erhöhen. Durch seine β -blockierende Wirkung unterdrückt Carvedilol das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wodurch die Freisetzung von Renin reduziert und Flüssigkeitsretention seltener wird. Es mindert eine durch Phenylephrin (ein α_1 -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 über seine adrenerge Rezeptorblockadewirkung hinaus 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 β -Blockade und α_1 -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 Placebo-kontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS), wurde 2.289 Patienten mit schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, welche bereits eine optimierte Standardtherapie (z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern, gegebenenfalls Digitalis und/oder Vasodilatoren) erhielten, randomisiert entweder Carvedilol (1.156 Patienten) oder Placebo (1133 Patienten) verabreicht. Die Patienten litten an einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von $< 20\%$. Die Gesamtmortalität bezogen auf 1 Jahr lag in der Carvedilol-Gruppe mit 12,8 % um 35 % niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 19,7 % ($p = 0,00013$). Der Vorteil in Bezug auf das Überleben von Patienten war unter Carvedilol-Therapie innerhalb aller untersuchter Subpopulationen, wie z. B. Hochrisikopatienten ($EF < 20\%$, häufige Rehospitalisierung), konsistent. Am plötzlichen Herztod sind in der Carvedilol-Gruppe 41 % Patienten weniger (5,3 % versus 8,9 %) verstorben als in der Placebo-Gruppe.

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

Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilol-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (39 % 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 Probanden bestätigt.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboliten mit β -blockierenden Wirkungen. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4'-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13-mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die 3 aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der 3 aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Bei Langsam-Metabolisierern kann die vasodilatierende Wirkkomponente verstärkt werden.

Pharmakokinetische Studien am Menschen zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv ist. Die Ergebnisse einer *In-vitro*-Studie ließen darauf schließen, dass verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme, einschließlich CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 sowie CYP1A2, an den Oxidations- und Hydroxylierungsprozessen beteiligt sein können.

Studien mit Probanden und Patienten zeigten, dass das *R*-Enantiomer überwiegend durch CYP2D6 und das *S*-Enantiomer vorwiegend durch CYP2D6 und CYP2C9 metabolisiert wird.

Genetischer Polymorphismus

Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien beim Menschen zeigten, dass CYP2D6 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von *R*- und *S*-Carvedilol spielt. Infolgedessen sind die Plasmakonzentrationen von *R*- und *S*-Carvedilol bei Langsam-Metabolisierern erhöht. Bezüglich der klinischen Bedeutung liegen uneinheitliche Ergebnisse vor. 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 Probanden rund 600 ml/min, und die Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 2,5 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei den gleichen Probanden 6,5 Stunden, was auch der Absorptionshalbwertszeit aus der Kapsel entspricht. Nach der Einnahme ist die Clearance von *S*-Carvedilol aus dem gesamten Körper ca. doppelt so groß wie diejenige von *R*-Carvedilol.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 β_1 -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 manifester Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Hypertonie und Niereninsuffizienz verändern sich die AUC-Werte, die Eliminationshalbwertszeit und die maximale Plasmakonzentration nicht signifikant. Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs vermindert sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz; die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch gering. Die Autoregulation der Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration bleiben während der Langzeit-Behandlung mit Carvedilol unverändert. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Carvedilol wird bei der Dialyse nicht eliminiert, da es die Dialyse-Membran, wahrscheinlich aufgrund der hohen Plasma-Proteinbindung, nicht passieren kann.

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst. In einer Studie mit älteren Hypertoniepatienten zeigte sich kein abweichendes Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit jüngeren Patienten. In einer anderen Studie, in die ältere Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen wurden, ergaben sich keine Unterschiede in Hinblick auf die gemeldeten Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die für jüngere Patienten gemeldet wurden. Deshalb ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Die Verabreichung von Carvedilol in toxischen Dosen (≥ 200 mg/kg, $\geq 100 \times$ 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*

Dilatrend 6,25 mg/ 12,5 mg/ 25mg

Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Povidon K 25; Crospovidon; Saccharose; Hochdisperses Siliciumdioxid

Dilatrend 6,25 mg

zusätzlich Eisenoxidhydrat (E 172)

Dilatrend 12,5 mg

zusätzlich Eisenoxidhydrat (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 *Inkompatibilitäten*

Nicht zutreffend.

6.3 *Dauer der Haltbarkeit*

Dilatrend 6,25 mg, Tabletten

3 Jahre

Dilatrend 12,5 mg, Tabletten

4 Jahre

Dilatrend 25 mg, Tabletten

5 Jahre

6.4 *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Die Tabletten können sich unter Lichteinfluss verfärben.

6.5 *Art und Inhalt des Behältnisses*

Dilatrend 6,25 mg, Tabletten

Blisterpackungen mit 28 Tabletten N1

Blisterpackungen mit 100 Tabletten N3

Dilatrend 12,5 mg, Tabletten

Blisterpackungen mit 28 Tabletten N1
Blisterpackungen mit 50 Tabletten N2
Blisterpackungen mit 100 Tabletten N3

Dilatrend 25 mg, Tabletten

Blisterpackungen mit 28 Tabletten N1
Blisterpackungen mit 50 Tabletten N2
Blisterpackungen mit 100 Tabletten N3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon 03834/8539-0

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dilatrend 6,25 mg, Tabletten
Zul.-Nr. 36867.00.00

Dilatrend 12,5 mg, Tabletten
Zul.-Nr. 36867.01.00

Dilatrend 25 mg, Tabletten
Zul.-Nr. 36867.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Dilatrend 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg:

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig