

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg Filmtabletten

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg Filmtabletten

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg Filmtabletten

Carvedilol Aurobindo 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 3,125 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 28,625 mg Lactose-Monohydrat und 0,625 mg Saccharose.

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,25 mg Lactose-Monohydrat und 1,250 mg Saccharose.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 114,5 mg Lactose-Monohydrat und 2,5 mg Saccharose.

Carvedilol Aurobindo 25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 229 mg Lactose-Monohydrat und 5 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg Filmtabletten

Weiß bis grauweiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf der einen Seite und „01“ auf der anderen Seite.

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg Filmtabletten

Weiß bis grauweiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „F57“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg Filmtabletten

Weiß bis grauweiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „F58“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Carvedilol Aurobindo 25 mg Filmtabletten

Weiß bis grauweiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „F59“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Zusatzbehandlung bei mäßiger bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Essenzielle Hypertonie

Carvedilol Aurobindo kann zur Behandlung der Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Antihypertonika, vor allem 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 Anfangsdosis beträgt 12,5 mg einmal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg/Tag fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in Abständen von mindestens zwei Wochen weiter erhöht werden.

Ältere Patienten:

Die empfohlene Anfangsdosis bei Hypertonie ist 12,5 mg einmal täglich, die auch für die Weiterbehandlung ausreichend sein kann.

Falls jedoch das therapeutische Ansprechen bei dieser Dosis nicht ausreichend ist, kann die Dosis schrittweise in Abständen von mindestens zwei Wochen erhöht werden.

Chronisch stabile Angina pectoris

Es wird eine zweimal tägliche Dosierung empfohlen.

Erwachsene:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg zweimal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in Abständen von mindestens zwei

Wochen oder seltener bis auf die empfohlene Maximaldosis von 100 mg täglich, in zwei getrennten Gaben (zweimal täglich), weiter erhöht werden.

Ältere Patienten:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg zweimal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt, die der empfohlenen Tageshöchstosis entspricht.

Herzinsuffizienz

Bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz wird Carvedilol Aurobindo zusätzlich zur herkömmlichen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren verabreicht. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Veränderung in der NYHA-Klasse, kein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss für mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn stabilisiert sein. Außerdem sollte der Patient eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction, eine Herzfrequenz von > 50 Schlägen/Minute und einen systolischen Blutdruck von > 85 mmHg aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anfangsdosis beträgt 3,125 mg zweimal täglich für zwei Wochen. Wenn diese Dosis vertragen wird, kann die Dosis langsam in Abständen von mindestens zwei Wochen auf 6,25 mg zweimal täglich, dann auf 12,5 mg zweimal täglich und schließlich auf 25 mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosis sollte bis auf die höchste verträgliche Dosis erhöht werden.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 85 kg beträgt die empfohlene Höchstdosis 25 mg zweimal täglich und für Patienten mit einem Körpergewicht über 85 kg 50 mg zweimal täglich, falls es sich nicht um eine schwere Herzinsuffizienz handelt. Eine Dosiserhöhung auf 50 mg zweimal täglich sollte vorsichtig und unter engmaschiger ärztlicher Überwachung des Patienten erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung oder infolge einer Dosiserhöhung kann es insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder unter hochdosierter Diuretika-Therapie zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptomatik der Herzinsuffizienz kommen. Dies erfordert üblicherweise keinen Therapieabbruch, die Dosis sollte jedoch nicht erhöht werden. Der Patient sollte nach Therapiebeginn oder bei Erhöhung der Dosis für zwei Stunden von einem Arzt/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Dosiserhöhung sollte eine Untersuchung auf mögliche Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer übermäßigen Vasodilatation erfolgen (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus). Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention wird

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten



durch Erhöhung der Diuretikadosis behandelt und die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, bis der Patient stabilisiert ist. Bei Auftreten einer Bradykardie oder einer Verlängerung der AV-Erregungsleitung sollte zunächst der Digoxinspiegel kontrolliert werden. Gelegentlich kann es notwendig sein, die Dosis von Carvedilol zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend ganz abzusetzen. Auch in diesen Fällen kann die Erhöhung der Dosis von Carvedilol oft erfolgreich fortgesetzt werden.

Während der Dosiserhöhung sollten Nierenfunktion, Thrombozyten und Glucose (bei nicht insulinpflichtigem und/oder insulinpflichtigem Diabetes mellitus) regelmäßig kontrolliert werden. Nach Abschluss der Dosiserhöhung kann die Häufigkeit der Kontrollen jedoch reduziert werden.

Falls Carvedilol länger als zwei Wochen abgesetzt wurde, sollte die Therapie wieder mit 3,125 mg zweimal täglich begonnen und entsprechend den oben genannten Empfehlungen schrittweise erhöht werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Die pharmakokinetischen Parameter ergeben jedoch keine Hinweise, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung von Carvedilol erforderlich ist.

Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion:

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren):

Die Anwendung von Carvedilol wird bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol nicht empfohlen.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkungen von Carvedilol reagieren und sollten daher sorgfältiger überwacht werden.

Wie bei anderen Betablockern sollte Carvedilol besonders bei Patienten mit Koronarerkrankungen schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz Carvedilol mit einer Mahlzeit einnehmen, damit es langsamer resorbiert und somit das Risiko einer orthostatischen Hypotonie reduziert wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Herzinsuffizienz, die der NYHA-Klasse IV der Herzinsuffizienz-Klassifikation angehört, mit ausgeprägter Flüssigkeitsretention oder Flüssigkeitsüberlastung, die eine intravenöse inotrope Therapie erfordert.
- akute Lungenembolie.
- klinisch signifikante Leberfunktionsstörung.
- Bronchialasthma oder sonstige Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung).
- AV-Block, Grad II oder III (sofern kein permanenter Schrittmacher vorhanden ist).
- schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute).
- Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinu-atrialem Block).
- kardiogener Schock.
- schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 85 mm Hg).
- Cor pulmonale.
- Prinzmetal-Angina.
- unbehandeltes Phäochromozytom.
- metabolische Azidose.
- schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen.
- gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer).
- gleichzeitige intravenöse Therapie mit Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5).
- während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise, die speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu berücksichtigen sind

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte Carvedilol grundsätzlich zusammen mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren verabreicht werden. Die Einleitung der Therapie sollte unter Überwachung durch einen Klinikarzt erfolgen. Die Behandlung sollte nur begonnen werden, wenn der Patient mindestens 4 Wochen stabil auf eine herkömmliche Basistherapie eingestellt ist. Da es zu einer Hypotonie kommen kann, sollten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Salz- und Flüssigkeitsmangel, ältere Patienten oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck nach der ersten Dosis oder nach einer Dosiserhöhung etwa 2 Stunden überwacht werden. Eine durch übermäßige Vasodilatation ausgelöste Hypotonie wird zunächst mit einer Reduktion der Diuretikadosis behandelt. Bei Weiterbestehen der Symptome kann die Dosierung des ACE-Hemmers verringert werden. Bei Beginn der Therapie mit Carvedilol oder während einer Erhöhung der Dosis von Carvedilol kann es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder zu Flüssigkeitsretention kommen. In solchen Fällen sollte die Diuretikadosis erhöht werden. Manchmal kann es jedoch notwendig sein, die Dosis

von Carvedilol zu reduzieren oder Carvedilol ganz abzusetzen. Die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, bevor die Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Hypotonie infolge der Vasodilatation unter Kontrolle sind.

Da bisher nur wenige Daten bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse IV nach NYHA vorliegen, sollte die Behandlung dieser Patientengruppe mit Carvedilol, falls erforderlich, mit besonderer Vorsicht erfolgen. Es wird empfohlen, die in diesem Abschnitt angegebenen Anweisungen zu befolgen.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mm Hg), ischämischer Herzkrankheit, generalisierter Atherosklerose und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz wurde unter der Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die diesen Risikofaktoren aufweisen, sollte die Nierenfunktion während der Dosiserhöhung von Carvedilol überwacht werden. Bei Auftreten einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Dosis von Carvedilol verringert oder die Therapie abgebrochen werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Bevor die Behandlung mit Carvedilol eingeleitet wird, muss der Patient klinisch stabil sein und sollte mindestens in den letzten 48 Stunden einen ACE-Hemmer erhalten haben. Die Dosis des ACE-Hemmers sollte mindestens in den letzten 24 Stunden stabil gewesen sein.

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

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mit Digitalis behandelt werden, sollte Carvedilol mit Vorsicht angewendet werden, da sowohl Digitalis als auch Carvedilol die AV-Überleitungszeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Warnhinweise zu Carvedilol und Betablockern im Allgemeinen

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können Arzneimittel mit nicht selektiver betablockierender Wirkung Schmerzen im Brustkorb auslösen. Für Carvedilol liegen keine klinischen Erfahrungen bei solchen Patienten vor, die alphablockierende Wirkung von Carvedilol könnte jedoch derartige Symptome verhindern. Dennoch ist bei der Gabe von Carvedilol an Patienten mit Verdacht auf eine Prinzmetal-Angina Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und Neigung zu Bronchospasmen, die nicht mit oralen oder inhalativen

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

Arzneimitteln behandelt werden, sollte Carvedilol nur dann angewendet werden, wenn die erwartete Besserung das mögliche Risiko überwiegt. Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann als Folge eines möglichen erhöhten Widerstands der Luftwege Atemnot auftreten. Patienten mit Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente sollten deshalb nicht mit Carvedilol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Carvedilol kann die Symptome und Anzeichen einer akuten Hypoglykämie maskieren. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz kann es unter der Anwendung von Carvedilol gelegentlich zu einer Störung der Blutzuckerkontrolle kommen. Daher ist bei Diabetikern, die Carvedilol erhalten, besonders während der Dosiserhöhung eine engmaschige Überwachung in Form von regelmäßigen Blutzuckermessungen und gegebenenfalls einer Anpassung der antidiabetischen Therapie erforderlich (siehe Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerspiegel sollten auch nach einer längeren Fastenperiode engmaschig überwacht werden.

Andererseits haben zahlreiche Studien gezeigt, dass vasodilatierende β -Blocker wie Carvedilol einen günstigeren Effekt auf das Glukose- und Lipidprofil haben. Carvedilol hat bescheidene insulinsensibilisierende Eigenschaften gezeigt und kann einige Manifestationen des metabolischen Syndroms lindern.

Carvedilol kann die Merkmale (Symptome und Anzeichen) einer Thyreotoxikose maskieren.

Carvedilol kann eine Bradykardie auslösen. Wenn die Pulsrate unter 55 Schläge pro Minute abfällt und Symptome einer Bradykardie auftreten, sollte die Dosis von Carvedilol verringert werden.

Wenn Carvedilol gleichzeitig mit Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem oder mit anderen Antiarrhythmika, besonders mit Amiodaron, angewendet wird, müssen Blutdruck und EKG des Patienten überwacht werden. Eine gleichzeitige intravenöse Verabreichung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Anwendung von Cimetidin darf nur mit Vorsicht erfolgen, da die Wirkung von Carvedilol verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Kontaktlinsenträger sollten auf eine mögliche Verminderung der Sekretion von Tränenflüssigkeit hingewiesen werden.

Bei der Gabe von Carvedilol an Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese und an Patienten, die sich einer Desensibilisierungstherapie unterziehen, ist besondere Vorsicht erforderlich, da Betablocker sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad anaphylak-

tischer Reaktionen erhöhen können. Vorsicht ist auch bei der Verordnung von Betablockern an Patienten mit Psoriasis geboten, da die Hautreaktionen verstärkt werden können.

Schwere kutane unerwünschte Reaktionen (SCARs): Sehr seltene Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) wurden während der Behandlung mit Carvedilol berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Carvedilol sollte bei Patienten, bei denen schwere kutane unerwünschte Reaktionen auftreten, die möglicherweise auf Carvedilol zurückzuführen sind, dauerhaft abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Es gibt eine Reihe von wichtigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (z. B. Digoxin, Ciclosporin, Rifampicin, Anästhetika, Antiarrhythmika). (Siehe Abschnitt 4.5).

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Symptome der Erkrankung verschlimmern können. Gleiches gilt auch für Patienten mit Raynaud-Syndrom, da es zu einer Verschlechterung oder Exazerbation der Symptome kommen kann.

Patienten, von denen bekannt ist, dass sie schlechte Metabolisierer von Debrisoquin sind, sollten zu Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Da nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte Carvedilol bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, kompletten Schenkelblockbildern, Neigung zu Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase), akuten entzündlichen Herzerkrankungen, hämodynamisch relevanter Obstruktion der Herzklappen oder des Herzausflustraktes, peripherer arterieller Durchblutungsstörungen im Endstadium sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten oder Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Phäochromozytom sollte zunächst eine Behandlung mit Alphablockern begonnen werden, bevor ein Betablocker eingesetzt wird. Carvedilol entfaltet zwar eine Alpha- und Betablockade, aber es liegen bei dieser Erkrankung nicht genügend Erfahrungen vor, so dass bei entsprechenden Patienten Vorsicht geboten ist.

Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung sollte Carvedilol bei Patienten mit einem Herzblock ersten Grades mit Vorsicht angewendet werden.

Betablocker reduzieren zwar das Risiko von Arrhythmien bei der Anästhesie, gleichzeitig kann aber das Risiko einer Hypotonie erhöht sein. Daher ist bei der Anwendung bestimmter Anästhetika Vorsicht ge-

boten. Neuere Studien lassen jedoch auf einen Nutzen von Betablockern bei der Prävention perioperativer kardialer Morbidität sowie bei der Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen schließen.

Wie andere Betablocker sollte auch Carvedilol nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Die Therapie mit Carvedilol muss schrittweise innerhalb von zwei Wochen abgesetzt werden, z. B. durch Reduktion der täglichen Dosis auf die Hälfte alle drei Tage. Bei Bedarf sollte gleichzeitig mit einer Ersatztherapie begonnen werden, um eine Exazerbation der Angina pectoris zu vermeiden.

Carvedilol Aurobindo enthält Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, hereditärer Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption oder einem Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Carvedilol Aurobindo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiarrhythmika

Einzelfälle von Erregungsleitungsstörungen (selten mit einer beeinträchtigten Hämodynamik) wurden berichtet, wenn orales Carvedilol und orales Diltiazem, Verapamil und/oder Amiodaron gleichzeitig eingenommen wurden. Wie bei anderen Betablockern sollten wegen des Risikos einer AV-Überleitungsstörung oder eines Herzversagens EKG und Blutdruck engmaschig überwacht werden, wenn gleichzeitig Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ verabreicht werden (synergistische Wirkung). Eine engmaschige Überwachung sollte auch bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol mit Amiodaron (oral) oder Klasse-I-Antiarrhythmika 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 Klasse-Ia- und -Ic-Antiarrhythmika besteht das Risiko eines Herzversagens.

Die gleichzeitige Behandlung mit Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Guanfacin und Monoaminoxidase-Hemmern (ausgenommen MAO-B-Hemmer) kann zu einer zusätzlichen Abnahme der Herzfrequenz und zu Hypotonie führen. Eine Überwachung der Vitalparameter wird empfohlen.

Dihydropyridine

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

Nitrate

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

PUREN

Herzglykoside

Eine Erhöhung der Steady-State-Spiegel von Digoxin um etwa 16 % sowie von Digitoxin um etwa 13 % wurde bei Patienten mit Hypertonie in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme von Carvedilol und Digoxin beobachtet. Die Überwachung der Plasmaspiegel von Digoxin wird zu Beginn und beim Absetzen der Behandlung mit Carvedilol sowie bei Dosisanpassungen empfohlen.

Andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Carvedilol kann die Wirkungen anderer gleichzeitig angewandeter Antihypertonika (z. B. Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten) und von Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen wie Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, gefäßerweiternden Arzneimitteln und Alkohol verstärken.

Ciclosporin und Tacrolimus

Bei 21 Nierentransplantationspatienten mit chronischer Gefäßabstoßung wurden nach Beginn der Behandlung mit Carvedilol mäßige Anstiege der mittleren Talspiegel von Ciclosporin beobachtet. Bei etwa 30 % der Patienten musste die Ciclosporin-Dosis verringert werden, um die Ciclosporin-Konzentration im therapeutischen Bereich zu halten, während bei den übrigen Patienten keine Dosisanpassung notwendig war. Die Ciclosporin-Dosis wurde bei diesen Patienten im Durchschnitt um 20 % reduziert. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentration nach Einleitung einer Behandlung mit Carvedilol engmaschig zu überwachen und die Ciclosporin-Dosis 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.

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv modifizieren, was zu erhöhten oder erniedrigten Plasmakonzentrationen von R- und S-Carvedilol führt (siehe Abschnitt 5.2). Einige Beispiele, die bei Patienten oder gesunden Probanden beobachtet wurden, sind unten aufgeführt, die Liste ist jedoch nicht vollständig.

Amiodaron

Eine *In-vitro*-Studie mit menschlichen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass Amiodaron und Desethylamiodaron die Oxidation von R- und S-Carvedilol hemmten. Die Talkonzentration von R- und S-Carvedilol war bei Herzinsuffizienz-Patienten, die gleichzeitig Carvedilol und Amiodaron erhielten,

im Vergleich zu Patienten, die eine Carvedilol-Monotherapie erhielten, um das 2,2-fache erhöht.

Der Effekt auf S-Carvedilol wurde auf Desethylamiodaron, einen Metaboliten von Amiodaron, zurückgeführt, der ein starker Inhibitor von CYP2C9 ist. Eine Überwachung der β -Blockade-Aktivität bei Patienten, die mit der Kombination Carvedilol und Amiodaron behandelt werden, wird empfohlen.

Fluoxetin und Paroxetin

In einer randomisierten Cross-over-Studie an 10 Patienten mit Herzinsuffizienz führte die gleichzeitige Verabreichung von Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, zu einer stereoselektiven Hemmung des Carvedilol-Metabolismus mit einem 77 %igen Anstieg der mittleren R-(+)-Enantiomer-AUC und einem nicht statistischen 35 %igen Anstieg der AUC des S(-)-Enantiomers im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Es wurde jedoch kein Unterschied bei unerwünschten Ereignissen, Blutdruck oder Herzfrequenz zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Die Wirkung einer Einzeldosis Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Carvedilol wurde bei 12 gesunden Probanden nach einmaliger oraler Gabe untersucht. Trotz einer signifikanten Erhöhung der R- und S-Carvedilol-Exposition wurden bei diesen gesunden Probanden keine klinischen Effekte beobachtet.

Alkohol: Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akute hypotensive Wirkungen hat, die möglicherweise die durch Carvedilol verursachte Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol in Ethanol 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 so lange vermeiden sollten, bis eine stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt ist.

Antidiabetika einschließlich Insulin

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert werden. Bei Diabetikern ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels erforderlich.

Clonidin

Die gleichzeitige Verabreichung von

Clonidin mit Mitteln mit betablockierenden Eigenschaften kann die blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung verstärken. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen mit beta-blockierenden Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte der Beta-Blocker zuerst abgesetzt werden. Die Clonidin-Therapie kann dann nach einigen Tagen durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden.

Inhalationsanästhetika

Bei der Anästhesie ist aufgrund der synergistischen negativ inotropen und hypotensiven Wirkung von Carvedilol und bestimmten Anästhetika Vorsicht geboten.

NSAR, Östrogene und Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) und β -Rezeptorenblockern kann zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol ist aufgrund von Wasser- und Natriumretention abgeschwächt.

Arzneimittel, die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren oder hemmen

Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren (z. B. Rifampicin und Barbiturate) oder hemmen (z. B. Cimetidin, Ketoconazol, Fluoxetin, Haloperidol, Verapamil, Erythromycin) müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol engmaschig überwacht werden, da die Serumkonzentration von Carvedilol durch die Enzyminduktoren verringert und durch die Enzyminhibitoren erhöht werden kann.

Rifampicin reduzierte die Plasmakonzentrationen von Carvedilol um etwa 70 %. Cimetidin erhöhte die AUC um etwa 30 %, führte aber zu keiner Veränderung der C_{max} . Vorsicht kann bei Patienten geboten sein, die mit Induktoren mischfunktioneller Oxidasen wie z. B. Rifampicin behandelt werden, da die Serumspiegel von Carvedilol verringert werden können oder bei Patienten, die mit Inhibitoren mischfunktioneller Oxidasen wie z. B. Cimetidin behandelt werden, da die Serumspiegel von Carvedilol erhöht werden können. Aufgrund der relativ geringen Auswirkung von Cimetidin auf die Blutspiegel von Carvedilol ist die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Wechselwirkung jedoch minimal.

Sympathomimetika mit alphanimischen und betamimetischen Wirkungen

Risiko für Hypertonie und übermäßige Bradykardie.

Ergotamin

Verstärkte Vasokonstriktion.

Muskelrelaxanzien

Verstärkte neuromuskuläre Blockade.

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

Beta-Agonisten-Bronchodilatoren
Nicht-kardioselektive Betablocker wirken den bronchodilatatorischen Effekten von Beta-Agonisten-Bronchodilatoren entgegen. Eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Carvedilol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Betablocker vermindern die Durchblutung der Plazenta, was zu Tod- und Frühgeburten führen kann. Außerdem können beim Fetus und beim Neugeborenen Nebenwirkungen (vor allem Hypoglykämie, Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Hypothermie) auftreten. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Herz- und Lungenkomplikationen beim Neugeborenen in der postnatalen Phase.

Carvedilol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich (d. h., wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus/das Neugeborene überwiegt). Die Behandlung sollte 2-3 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Falls dies nicht möglich ist, muss das Neugeborene in den ersten 2-3 Tagen nach der Geburt überwacht werden.

Stillzeit

Carvedilol ist lipophil und entsprechend den Ergebnissen aus Studien an laktierenden Tieren gehen Carvedilol und seine Metaboliten in die Muttermilch über. Daher sollten Mütter, die Carvedilol einnehmen, nicht stillen. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Muttermilch nicht untersucht.

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

Dieses Arzneimittel hat nur einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei manchen Personen kann die Aufmerksamkeit verringert sein, vor allem zu Beginn der Behandlung und bei Anpassung der Dosis. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

(b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Risiko für die meisten mit Carvedilol verbundenen Nebenwirkungen ist bei allen Anwendungsgebieten ähnlich. Ausnahmen werden unter Punkt (c) beschrieben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Bronchitis, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Selten: Thrombozytopenie

Sehr selten: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckereinstellung (Hyperglykämie und Hypoglykämie) bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, depressive Verstimmung

Gelegentlich: Schlafstörungen, Verwirrtheit, Albträume, Halluzinationen

Sehr selten: Psychosen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Präsynkope, Synkope, Parästhesie

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen, verminderte Tränensekretion (trockenes Auge), Augenreizung

Herzkrankungen

Sehr häufig: Herzinsuffizienz

Häufig: Bradykardie, Ödem, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung

Gelegentlich: AV-Block, Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie

Häufig: Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten, periphere Gefäßerkrankungen, Verschlechterung einer

Claudicatio intermittens und des Raynaud-Syndroms), Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten

Selten: verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Obstipation

Selten: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gliederschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenversagen und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit diffuser Gefäßerkrankung und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen

Sehr selten: Harninkontinenz bei Frauen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie (Müdigkeit)

Häufig: Schmerzen, Ödeme

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen und Asthenie sind üblicherweise leicht ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz kann es während der Erhöhung der Dosis von Carvedilol zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder zu Flüssigkeitsretention kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz ist eine häufig berichtete Nebenwirkung, die sowohl bei den mit Placebo behandelten Patienten auftrat als auch bei den

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten



Patienten, die Carvedilol erhielten (14,5 % bzw. 15,4 % bei Patienten mit Funktionsstörung des linken Ventrikels nach akutem Myokardinfarkt).

Unter der Behandlung mit Carvedilol wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzkrankheit und diffuser Gefäßerkrankung und/oder zugrunde liegender Niereninsuffizienz eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Carvedilol nach dem Inverkehrbringen festgestellt. Da diese Ereignisse aus einer Population mit ungewisser Größe berichtet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen und/oder einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition herzustellen:

Als Arzneimittelklasse können Betablocker zur Manifestation eines latenten Diabetes, zur Verschlechterung eines manifesten Diabetes und zur Hemmung der Blutzuckerregulation führen.

Herzerkrankungen

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

Carvedilol kann zu Harninkontinenz bei Frauen führen, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwindet.

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 und Anzeichen

Bei einer Überdosierung kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Sinusknotenstillstand und Herzstillstand kommen. Außerdem können Atemprobleme, Bronchospasmus, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Behandlung

Zusätzlich zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen müssen die Vital-

parameter unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht und, falls erforderlich, korrigiert werden.

Bei exzessiver Bradykardie kann Atropin angewendet werden, während zur Unterstützung der ventrikulären Funktion Glucagon oder Sympathomimetika (Dobutamin, Isoprenalin) empfohlen werden. Falls eine positiv inotrope Wirkung erforderlich ist, sind Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer in Betracht zu ziehen. Falls bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation im Vordergrund steht, sollten unter kontinuierlicher Kreislaufüberwachung Norfenefrin oder Noradrenalin verabreicht werden. Bei arzneimittelresistenter Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie einzuleiten.

Zur Behandlung von Bronchospasmen sollten Betasympathomimetika (als Aerosol oder intravenös) gegeben werden, oder Aminophyllin, welches intravenös als langsame Injektion oder Infusion verabreicht werden kann. Bei Krampfanfällen wird die langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.

Carvedilol ist in hohem Maße an Proteine gebunden. Daher kann es nicht durch Dialyse entfernt werden.

Eine Magenspülung oder induziertes Erbrechen kann in den ersten Stunden nach der Einnahme sinnvoll sein.

Bei schwerer Überdosierung mit Schocksymptomatik muss die unterstützende Behandlung über eine ausreichend lange Zeitspanne fortgesetzt werden, d. h., bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, da mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und einer Umverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten.

ATC-Code: C07AG02

Carvedilol ist ein vasodilatatorischer, nicht selektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand durch selektive Alpha-1-Rezeptorenblockade senkt und aufgrund der nicht selektiven Betablockade das Renin-Angiotensin-System unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität wird vermindert und eine Flüssigkeitsretention ist selten.

Einige der Einschränkungen der traditionellen Betablocker scheinen von einigen der vasodilatierenden Betablocker, wie z. B. Carvedilol, nicht geteilt zu werden.

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

Carvedilol ist ein Racemat aus zwei Stereoisomeren. In Tiermodellen zeigten beide Enantiomere eine Alpha-

Adrenorezeptoren-blockierende Wirkung. Die nicht selektive Beta₁- und Beta₂-Adrenorezeptorenblockade ist hauptsächlich dem S(-)Enantiomer zuzuschreiben.

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seinen Metaboliten wurden in *In-vitro*- und *In-vivo*-Tierstudien, sowie *in vitro* an einer Reihe humaner Zelltypen nachgewiesen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Balance von Vasodilatation und Betablockade durch Carvedilol zu den folgenden Wirkungen führt:

Bei hypertensiven Patienten geht die Blutdrucksenkung nicht wie bei reinen Betablockern mit einer gleichzeitigen Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands einher. Die Herzfrequenz wird geringfügig gesenkt. Das Schlagvolumen bleibt unverändert. Nierendurchblutung und Nierenfunktion und auch die periphere Durchblutung bleiben im normalen Bereich. Daher treten kalte Extremitäten, die oft bei der Anwendung von Betablockern beobachtet werden, nur selten auf. Bei hypertensiven Patienten erhöht Carvedilol die Plasmakonzentration von Norepinephrin.

Bei längerfristiger Behandlung von Patienten mit Angina pectoris wurde beobachtet, dass Carvedilol eine antischämische Wirkung hat und Schmerzen lindert. Hämodynamische Studien haben gezeigt, dass Carvedilol die ventrikuläre Vor- und Nachlast verringert, was zu einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels führt, ohne dass sich das Herzzeitvolumen wesentlich ändert. Bei Patienten mit Funktionsstörung des linken Ventrikels oder dekompensierter Herzinsuffizienz hat Carvedilol einen günstigen Einfluss auf die Hämodynamik, die linksventrikuläre Auswurfraction und die Größe des linken Ventrikels.

Carvedilol hat keinen negativen Einfluss auf das Serumlipidprofil oder die Elektrolyte. Das Verhältnis von HDL (High-Density-Lipoproteine) zu LDL (Low-Density-Lipoproteine) bleibt normal und bei hypertensiven Patienten mit Dyslipidämie wurden nach sechsmonatiger oraler Therapie günstige Auswirkungen auf die Serumlipide berichtet.

Klinische Wirksamkeit

Niereninsuffizienz

Mehrere offene Studien haben gezeigt, dass Carvedilol bei Patienten mit renaler Hypertonie wirksam ist. Das gilt auch für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder solche, die sich einer Hämodialyse unterziehen oder nach einer Nierentransplantation. Carvedilol bewirkt eine allmähliche Senkung des Blutdrucks sowohl an Tagen mit als auch an Tagen ohne Dialyse. Die blutdrucksenkenden Effekte sind mit denen vergleichbar, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet werden. Aus den Ergebnissen vergleichender Studien an hämodialysepflichtigen Patienten

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

wurde gefolgert, dass Carvedilol wirksamer als Kalziumkanalblocker ist und besser vertragen wird.

In zwei Studien wurde Carvedilol 25 mg zweimal täglich bei Patienten mit chronisch stabiler Belastungs-Angina mit anderen anerkannten Anti-Angina Medikamenten verglichen. Als Dosierungsschemata wurden diejenigen gewählt, die in der klinischen Praxis weit verbreitet sind. Beide Studien hatten ein doppelblindes, paralleles Gruppensdesign. Das primäre Ziel war die Gesamtbelastungszeit (TET, total exercise time).

Siehe Tabelle 1.

Die Ergebnisse beider Studien zeigten deutlich, dass es für die TET bei den Talspiegeln im Blut nach 12 Wochen Therapie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab. Die aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell gewonnenen Risikoverhältnisse zeigten jedoch einen Trend zugunsten von Carvedilol, was darauf hindeutet, dass Carvedilol im Durchschnitt 114 % so effektiv wie Verapamil (90 % KI: 85-152 %) und 134 % so effektiv wie ISDN (90 % KI: 96-185 %) war. Dies galt auch für die Zeit bis zum Auftreten der Angina pectoris (TTA) und die ST-Strecken-Senkung (TST) im Tiefpunkt. Der Anstieg der TET betrug in allen Gruppen etwa 50 Sekunden. Die Verbesserungen für TTA und TST lagen bei etwa 30 Sekunden, was klinisch relevant ist.

In der Studie 060 zeigten die Messungen der 48h-Holter-Monitoring-Daten eine Reduktion der Anzahl und Dauer der ST-Segmentdepressionen (stille Myokardischämie) in beiden Behandlungsgruppen. Carvedilol verringerte auch vorzeitige atriale und ventrikuläre Kontraktionen (PAC, PVC), Paarungen und Läufe.

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.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz

Carvedilol senkt die Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten mit dilatativer Kardiomyopathie sowie die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und die Mortalität bei Herzinsuffizienz oder die erste Krankenhausentlassung bei Patienten mit

leichter bis mittelschwerer, nicht dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung. Eine Meta-Analyse placebokontrollierter klinischer Studien mit einer großen Anzahl von Patienten (> 4.000) mit leichter bis mittelschwerer chronischer Nierenerkrankung unterstützt die Behandlung von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion mit oder ohne symptomatische Herzinsuffizienz zu einer Verringerung der Sterblichkeitsrate bei allen Ursachen sowie der mit der Herzinsuffizienz verbundenen Ereignisse.

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. 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Carvedilol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Bei gesunden Probanden wird die maximale Serumkonzentration etwa 1 Stunde nach der Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Carvedilol beträgt beim Menschen etwa 25 %.

Zwischen Dosis und Serumkonzentration von Carvedilol besteht eine lineare Beziehung. Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit oder die maximale Serumkonzentration, verlängert aber die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration.

Nach oraler Verabreichung einer 25-mg-Kapsel an gesunde Probanden wird Carvedilol schnell resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration C_{max} von 21 mg/l nach etwa 1,5 Stunden erreicht wird (t_{max}). Die C_{max} -Werte sind linear mit der Dosis verbunden. Nach oraler Verabreichung unterliegt Carvedilol einem umfangreichen First-Pass-Metabolismus, der bei gesunden männlichen Probanden zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 25 % führt. Carvedilol ist ein Racemat und das S-(-)-Enantiomer scheint schneller metabolisiert zu werden als das R-(+)-Enantiomer,

welches eine absolute orale Bioverfügbarkeit von 15 % im Vergleich zu 31 % für das R-(+)-Enantiomer aufweist. Die maximale Plasmakonzentration von R-Carvedilol ist etwa 2-fach höher als die von S-Carvedilol.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Carvedilol ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein ist. Die Rolle von P-Glykoprotein bei der Disposition von Carvedilol wurde auch *in vivo* bei gesunden Probanden bestätigt. Die Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, die Verweildauer oder die maximale Serumkonzentration, allerdings ist die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration verzögert.

Verteilung

Carvedilol ist stark lipophil. Es wird zu etwa 98 bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 2 l/kg und nimmt bei Patienten mit Leberzirrhose zu.

Biotransformation

Beim Menschen und den untersuchten Tierspezies wird Carvedilol umfassend zu mehreren Metaboliten umgewandelt, die vorwiegend biliär ausgeschieden werden. Der First-Pass-Effekt nach oraler Gabe liegt bei etwa 60-75 %. Der enterohepatische Kreislauf der Muttersubstanz wurde bei Tieren nachgewiesen.

Carvedilol wird in der Leber hauptsächlich durch Glucuronisierung umfassend metabolisiert. Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring ergeben 3 aktive Metaboliten mit betablockierender Wirkung.

Laut den präklinischen Studien ist die betablockierende Wirkung des Metaboliten 4-Hydroxyphenol etwa 13-mal stärker als die von Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die drei aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Beim Menschen sind die Konzentrationen der Metaboliten etwa 10-mal geringer als die der Muttersubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten sind extrem starke Antioxidantien mit einer 30-80-mal stärkeren Wirkung als Carvedilol.

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.

Tabelle 1

Studien-Nr.:	Kontrolle (Dosis)	Patientennummern Carvedilol/Vergleichsmedikament	Dauer der Behandlung
060	Verapamil (120 mg, dreimal täglich)	126/122	12 Wochen
061	ISDN s.r. (40 mg, zweimal täglich)	93/94	12 Wochen

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten



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.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol beträgt etwa 6 Stunden. Die Plasmaclearance liegt bei etwa 500-700 ml/min. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Galle und die Ausscheidung überwiegend über die Fäzes. Ein kleinerer Anteil wird in Form verschiedener Metaboliten über die Nieren ausgeschieden.

Nach einmaliger oraler Gabe von 50 mg Carvedilol werden etwa 60 % in die Galle ausgeschieden und innerhalb von 11 Tagen in Form von Metaboliten mit den Faeces eliminiert. Nach einer oralen Einzeldosis werden nur etwa 16 % in Form von Carvedilol oder seinen Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Die Urinausscheidung des unveränderten Arzneimittels beträgt weniger als 2 %. Nach intravenöser Infusion von 12,5 mg an gesunde Probanden erreicht die Plasma-Clearance von Carvedilol etwa 600 ml/min und die Eliminationshalbwertszeit etwa 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei denselben Probanden 6,5 Stunden, was tatsächlich der Absorptionshalbwertszeit aus der Kapsel entspricht. Nach oraler Verabreichung ist die Gesamtkörper-Clearance von S-Carvedilol etwa doppelt so groß wie die von R-Carvedilol.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei einigen Hypertonikern mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde im Vergleich zu Hypertonikern mit normaler Nierenfunktion ein Anstieg der Plasmakonzentration von Carvedilol um 40-50 % beobachtet. Die Plasmaspitzenkonzentrationen nahmen bei Patienten mit Niereninsuffizienz ebenfalls im Mittel um 10-20 % zu. Bei den Ergebnissen bestand jedoch eine große Variabilität. Da Carvedilol primär über die Fäzes ausgeschieden wird, ist eine signifikante Kumulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unwahrscheinlich.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion besteht keine Notwendigkeit, die Dosis von Carvedilol anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die systemische Bioverfügbarkeit von Carvedilol aufgrund des verminderen First-Pass-Effekts um 80 % erhöht. Deshalb ist Carvedilol bei Patienten mit klinisch manifester Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, „Gegenanzeigen“).

Anwendung bei älteren Patienten

Das Alter hatte bei Patienten mit Hypertonie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Carvedilol. In einer Studie mit älteren Hypertonikern zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Nebenwirkungsprofil dieser Altersgruppe und dem jüngerer Patienten. In einer weiteren Studie mit älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit ergab sich kein Unterschied in den berichteten Nebenwirkungen im Vergleich zu jenen, die von jüngeren Patienten angegeben wurden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik bei Personen unter 18 Jahren sind begrenzt. Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass die gewichtsbezogene Clearance im Vergleich zu Erwachsenen signifikant größer ist.

Patienten mit Diabetes mellitus

Bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes wurde kein Einfluss von Carvedilol auf den Blutzucker (im Nüchternzustand und postprandial) und das glykolisierte Hämoglobin A1 beobachtet. Eine Änderung der Dosis der Antidiabetika war nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hatte Carvedilol keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Glukosetoleranztest. Bei nicht diabetischen Hypertonikern mit veränderter Insulinempfindlichkeit (Syndrom X) erhöhte Carvedilol die Insulinempfindlichkeit. Die gleichen Ergebnisse wurden bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes beobachtet.

Patienten mit Herzinsuffizienz

In einer Studie mit 24 Herzinsuffizienzpatienten war die Clearance von R- und S-Carvedilol signifikant geringer als auf Basis von Daten gesunder Probanden geschätzt wurde. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von R- und S-Carvedilol durch eine Herzinsuffizienz signifikant verändert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Für Carvedilol wurde kein mutagenes oder karzinogenes Potenzial nachgewiesen.

Teratogenität

Carvedilol zeigte keine teratogenen Wirkungen in Tierstudien.

Hohe Dosen von Carvedilol beeinträchtigten bei Ratten die Fertilität und beeinflussten die Trächtigkeit (vermehrte Resorptionen). Vermindertes fetales Gewicht und verzögerte Skelettentwicklung wurden bei Ratten ebenfalls beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen kam es zu Embryotoxizität (erhöhtem Postimplantationsverlust) bei Dosierungen von 200 mg/kg und entsprechend 75 mg/kg (38 bis 100 x MRHD).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon (Typ A)
Crospovidon (Typ B)
Povidon K-30
Saccharose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PE/PVDC-Aluminium

Packungsgrößen: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 und 1000 Filmtabletten.

Behälter aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißer Kappe, opakem Polypropylen

Packungsgrößen: 30, 50, 60, 100, 250, 500 und 1000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



Carvedilol Aurobindo 3,125 mg / 6,25 mg / 12,5 mg / 25 mg Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg:
87014.00.00
Carvedilol Aurobindo 6,25 mg:
87015.00.00
Carvedilol Aurobindo 12,5 mg:
87016.00.00
Carvedilol Aurobindo 25 mg:
87017.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
10. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 11. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig