

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Sandoz 6,25 mg tabletten

Carvedilol Sandoz 25 mg tabletten

Carvedilol Sandoz 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 6,25 mg carvedilol

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 58,71 mg lactose (als monohydraat)

Elke tablet bevat 25 mg carvedilol

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 105,93 mg lactose (als monohydraat)

Elke tablet bevat 50 mg carvedilol

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 211,85 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

6,25 mg:

Gele, ronde, convexe, met breukstreep, gecodeerd met C2 aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

25 mg:

Witte, ronde, convexe, met breukstreep, gecodeerd met C4 aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

50 mg:

Witte, ronde, convexe, met breukstreep, gecodeerd met C5 aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie

Chronische stabiele angina pectoris

Aanvullende behandeling bij matig tot ernstig, stabiel hartfalen in combinatie met standaardtherapie (zoals ACE-remmers en diuretica, met of zonder digitalis).

Opmerking (indien gebruikt voor de behandeling van chronisch hartfalen):

Behandeling met carvedilol mag uitsluitend worden gestart als de patiënt gestabiliseerd is met conventionele basistherapie voor hartfalen, d.w.z. de dosis van deze bestaande standaardtherapie moet minstens vier weken stabiel zijn voorafgaand aan het starten van een behandeling met carvedilol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Carvedilol is te verkrijgen in 5 sterktes: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg en 50 mg.

Essentiële hypertensie

Carvedilol kan bij de behandeling van hypertensie alleen worden gebruikt of in combinatie met andere antihypertensiva, vooral thiazidediuretica. Toediening eenmaal daags wordt aanbevolen, de aanbevolen maximumdosis per keer is 25 mg en de aanbevolen maximumdagdosering is 50 mg.

Volwassenen: De aanbevolen startdosering is 12,5 mg eenmaal per dag gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met een dosering van 25 mg/dag. Indien nodig, mag de dosering geleidelijk verder worden verhoogd met een interval van twee weken of langer.

Ouderen: De aanbevolen startdosering bij hypertensie is 12,5 mg eenmaal per dag. Die dosering kan ook volstaan voor de verdere behandeling. Als de therapeutische respons op die dosering ontoereikend is, kan de dosering misschien geleidelijk worden verhoogd met een interval van twee weken of langer.

Chronische stabiele angina pectoris

Volwassenen: De aanbevolen startdosering is 12,5 mg tweemaal per dag gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met een dosering van 25 mg tweemaal per dag. Indien nodig, mag de dosering geleidelijk verder worden verhoogd met een interval van twee weken of langer. De aanbevolen maximale dagdosering is 100 mg verdeeld over meerdere giften (tweemaal per dag).

Ouderen: De aanbevolen startdosering is 12,5 mg tweemaal per dag gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met een dosering van 25 mg tweemaal per dag. Dat is de aanbevolen maximale dagdosering.

Hartfalen

Behandeling van matig tot ernstig hartfalen samen met een klassieke basisbehandeling bestaande uit diuretica, ACE-remmers, digitalis en/of vasodilatoren. De patiënt moet klinisch stabiel zijn (geen verandering van NYHA-klasse, geen ziekenhuisopname wegens hartfalen) en de basistherapie moet sinds minstens 4 weken voor behandeling gestabiliseerd zijn. Tevens moet de patiënt een verminderde linkerventrieklejectiefractie hebben en de hartfrequentie moet > 50/min zijn en de systolische bloeddruk > 85 mm Hg (zie 4.3 *Contra-indicaties*”).

De startdosering is 3,125 mg tweemaal per dag gedurende twee weken. Als de startdosering goed

wordt verdragen, mag de dosering van carvedilol worden verhoogd met een interval van twee weken of langer, eerst tot 6,25 mg tweemaal per dag, daarna tot 12,5 mg tweemaal per dag gevolgd door 25 mg tweemaal per dag. Het wordt aanbevolen de dosering te verhogen tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt verdragen.

De aanbevolen maximumdosering is 25 mg tweemaal per dag bij patiënten die minder dan 85 kg wegen, en 50 mg tweemaal per dag bij patiënten die meer dan 85 kg wegen, op voorwaarde dat het hartfalen niet ernstig is. Een verhoging van de dosering tot 50 mg tweemaal per dag moet zorgvuldig gebeuren onder nauwgezet medisch toezicht van de patiënt.

In het begin van de behandeling of bij verhoging van de dosering kunnen de symptomen van het hartfalen tijdelijk verergeren, vooral bij patiënten met een ernstig hartfalen en/of die een behandeling met diuretica in hoge dosering krijgen. Gewoonlijk moet de behandeling daar niet voor worden stopgezet, maar de dosering mag dan niet worden verhoogd. De patiënt moet door een arts/cardioloog worden gevolgd na het starten van de behandeling of het verhogen van de dosering. Voor de dosering wordt verhoogd, moet de patiënt telkens worden onderzocht op mogelijke symptomen van verergering van het hartfalen of symptomen van overmatige vasodilatatie (bijv. nierfunctie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartfrequentie en -ritme). Een verergering van hartfalen of vochtretentie worden behandeld met een hogere dosering van het diureticum en de dosering van carvedilol mag pas worden verhoogd als de patiënt gestabiliseerd is. Als er bradycardie optreedt of als de AV geleiding vertraagt, moet eerst de digoxinespiegel worden gecontroleerd.

Soms kan het nodig zijn om de dosering van carvedilol te verlagen of de behandeling tijdelijk stop te zetten. Zelfs in die gevallen kan de dosering van carvedilol vaak verder met succes worden verhoogd.

Als de behandeling met carvedilol gedurende meer dan één week wordt stopgezet, moet de behandeling worden hervat met een lagere dosering (tweemaal per dag) en moet de dosering geleidelijk worden verhoogd in overeenstemming met de bovenstaande aanbeveling. Als de behandeling met carvedilol gedurende meer dan twee weken wordt onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden gestart met een dosis van 3,125 mg tweemaal per dag gedurende twee weken en, zoals hier boven vermeld, moet de dosis geleidelijk worden verhoogd.

Nierinsufficiëntie

De dosering moet bij elke patiënt apart worden bepaald, maar volgens farmacokinetische parameters zijn er geen aanwijzingen dat een aanpassing van de dosering van carvedilol bij patiënten met verschillende gradaties van nierziekte (inclusief nierfalen) noodzakelijk is.

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering kan vereist zijn bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Carvedilol is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch gemanifesteerde leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Derhalve wordt carvedilol niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie ook rubriek 5.2).

Ouderen

Oudere patiënten kunnen vatbaarder zijn voor de effecten van carvedilol en moeten zorgvuldiger worden gevolgd.

Zoals met andere bètablokkers en vooral bij patiënten met coronairlijden moet de stopzetting van

carvedilol geleidelijk gebeuren (zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

- *Met essentiële hypertensie*
Bij het begin van de behandeling wordt 12,5 mg carvedilol per dag aanbevolen, ook voor oudere patiënten. Met behulp van deze dosis was het mogelijk een adequate bloeddrukverlaging te verkrijgen, zelfs tijdens de langetermijnbehandeling van bepaalde patiënten. Als de respons ontoereikend is, kan de dosis worden verhoogd met intervallen van minimaal 14 dagen tot de maximale doses (enkele dosis van 25 mg of een maximale dagelijkse dosis van 50 mg carvedilol).
- *Met chronische stabiele angina pectoris*
Bij oudere patiënten mag de dosis van 25 mg carvedilol tweemaal per dag niet worden overschreden.

Wijze van toediening

Het is raadzaam carvedilol samen met een maaltijd in te nemen zodat carvedilol langzamer wordt geabsorbeerd (waardoor orthostatistische effecten mogelijk worden verminderd). Behandeling met carvedilol wordt doorgaans aangeboden als langetermijnbehandeling en mag, indien mogelijk, niet abrupt worden stopgezet, maar moet daarentegen geleidelijk worden afgebouwd over een periode van één of twee weken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Onstabiel/gedecompenseerd hartfalen
Klinisch manifeste leverdisfunctie.
Bronchiaal astma of andere ademhalingsziekten met bronchospastische component (bv. chronisch obstructief longlijden)
Acute longembolie
Prinzmetalangina
Tweede- of derdegraads AV blok (tenzij de patiënt een permanente pacemaker heeft)
Ernstige bradycardie (< 50/min)
Cardiogene shock
Ziektesinussyndroom (met inbegrip van sinoatriaal blok)
Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 85 mmHg)
Cor pulmonale
Onbehandeld feochromocytoom
Metabole acidose
Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (behalve voor MAO-B-remmers)
Gelijktijdige IV behandeling met verapamil, diltiazem of andere anti-arrhythmica
Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie

Bij essentiële hypertensie kan carvedilol alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt, voornamelijk samen met thiazidediuretica. Als de patiënt werd (voor)behandeld met diuretica, is het raadzaam deze behandeling, waar mogelijk, kort voor de aanvang van de behandeling met carvedilol stop te stoppen, om een mogelijke buitensporige bloeddrukdaling te vermijden.

Gezien de beschikbare klinische ervaring onvoldoende is, mag carvedilol niet worden gebruikt in de aanwezigheid van labiele of secundaire hypertensie, volledige bundeltakblokpatronen, gevoeligheid

voor bloeddrukdalingen in verband met posturale veranderingen (orthostase), acute inflammatoire hartziekten, hemodynamisch relevante veranderingen van de hartkleppen of cardiale uitstroombaan, perifere arteriële circulatoire aandoeningen in de terminale fase, alsook gelijktijdige therapie met α_1 -receptorantagonisten of α_2 -receptoragonisten.

Indien, in gerechtvaardigde uitzonderlijke gevallen, carvedilol en clonidine gelijktijdig worden toegediend, mag clonidine enkel geleidelijk worden afgebouwd als de behandeling met carvedilol enkele dagen eerder werd beëindigd.

Chronisch congestief hartfalen

Over het algemeen moet carvedilol altijd worden gebruikt als een aanvulling op standaardtherapie voor hartfalen bestaande uit diuretica, digitalis, ACE-remmers en/of andere vasodilatoren. Behandeling met carvedilol mag uitsluitend worden gestart als de patiënt gestabiliseerd is met conventionele basistherapie voor hartfalen, d.w.z. de dosis van deze bestaande standaardtherapie moet minstens vier weken stabiel zijn voorafgaand aan het starten van een behandeling met carvedilol. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met instabiel/gedecompenseerd hartfalen (zie rubriek 4.3).

Een verhoogde daling in de bloeddruk kan optreden na de eerste dosis carvedilol alsook na een dosisverhoging en voornamelijk bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA > III), zout- en/of vochtdeficiëntie (bv. behandeling met hoge doses diuretica), maar ook bij ouderen personen (≥ 70 jaar) of bij patiënten met een lage baselinebloeddruk (bv. systolisch < 100 mmHg). Deze patiënten moeten derhalve medisch worden opgevolgd gedurende ongeveer twee uur na toediening van de eerste dosis carvedilol alsook na een dosisverhoging, om eender welk ongecontroleerd optreden van een hypotensieve reactie te vermijden.

Patiënten met (congestief) hartfalen kunnen erger wordend hartfalen of vochtretentie ervaren wanneer de dosis carvedilol wordt getitreerd. Als dergelijke symptomen optreden, moet de dosis diuretica worden verhoogd en mag de dosis carvedilol pas worden verhoogd wanneer klinische stabilisatie optreedt. Soms kan het nodig zijn om de dosis carvedilol te verlagen of in zeldzame gevallen moet carvedilol tijdelijk worden onderbroken. Dergelijke incidenten sluiten evenwel een verdere succesvolle titratie van de dosering van carvedilol niet uit. Carvedilol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met eerstegraads AV blok. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een tweede of derde graad AV-blok (tenzij een permanente pacemaker aanwezig is) (zie rubriek 4.3).

Aangezien beide stoffen de AV geleiding vertragen, is extra voorzichtigheid geboden wanneer carvedilol en hartglycosiden gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Nierfunctie bij congestief hartfalen

Bij behandeling met carvedilol kunnen hartfalenpatiënten met een lage bloeddruk (systolische BD < 100 mmHg), die ook lijden aan ischemisch hartlijden en gegeneraliseerd vaatlijden of nierziekte, een verslechtering van de nierfunctie ervaren, die doorgaans omkeerbaar is. Derhalve moet de nierfunctie van patiënten met deze risicofactoren van dichtbij worden opgevolgd wanneer de behandeling met carvedilol wordt aangepast. Als de nierfunctie verslechtert, moet de dosis carvedilol worden verminderd, of indien nodig moet de behandeling worden stopgezet.

Linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardiinfarct

Voor de behandeling met carvedilol wordt gestart, moet de patiënt klinisch stabiel zijn en moet hij een ACE-remmer hebben gekregen sinds minstens 48 uur en moet de dosering van de ACE-remmer minstens de laatste 24 uur stabiel zijn geweest.

In het licht van de beperkte klinische beschikbare ervaring met betrekking tot het gebruik van carvedilol bij patiënten met onstabiele angina pectoris, is absolute voorzichtigheid geboden in de aanwezigheid van deze symptomen.

Chronisch obstructief longlijden

Patiënten die gevoelig zijn voor bronchospasmen kunnen respiratoire distress ontwikkelen als gevolg van mogelijk verhoogde weerstand van de luchtwegen. Patiënten die lijden aan ademhalingsziekten met een bronchospastische component mogen derhalve niet worden behandeld met carvedilol (zie rubriek 4.3).

Diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus omdat de resultaten van bloedsuikercontrole kunnen verslechteren of de vroege waarschuwingstekens of symptomen van acute hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of afgezwakt. Derhalve moeten bloedglucoseconcentraties bij aanvang van de behandeling of wanneer de dosis carvedilol wordt gewijzigd, routinematig worden gecontroleerd bij deze patiënten. Hypoglykemische behandeling moet mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

Strikt vasten vereist eveneens nauwgezette monitoring van de bloedglucoseconcentratie (zie rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen de insulineresistentie verhogen en symptomen van hypoglykemie maskeren. Anderzijds hebben talrijke studies aangetoond dat vasodilaterende β -blokkers, zoals carvedilol, een gunstiger effect hebben op glucose en lipidenprofielen.

Perifeer vaatlijden en ziekte van Raynaud

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van carvedilol bij patiënten met perifeer vaatlijden omdat bètablokkers symptomen van arteriële insufficiëntie kunnen uitlokken of verergeren.

Thyreotoxicose (hyperthyroïdisme)

Carvedilol kan de symptomen van thyreotoxicose maskeren.

Anesthesie en zware chirurgie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die chirurgie onder algemene anesthesie moeten ondergaan, gezien de cumulatieve effecten van negatieve inotrope effecten van carvedilol en anesthetica.

Bradycardie

Carvedilol kan bradycardie veroorzaken. Als de polsslag van de patiënt daalt tot minder dan 55 slagen per minuut, moet de dosering van carvedilol worden verlaagd. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige bradycardie (<50 hsm) (zie rubriek 4.3).

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van carvedilol aan patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties en patiënten die een desensibiliseringstherapie krijgen omdat bètablokkers de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van een anafylactische reactie kunnen verhogen.

Ernstige huidreacties

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse (TEN) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) gemeld tijdens behandeling met carvedilol (zie ook rubriek 4.8). De toediening van carvedilol moet definitief worden stopgezet bij patiënten die ernstige huidreacties ervaren die toe te schrijven zijn aan carvedilol.

Psoriasis

Patiënten met een geschiedenis van psoriasis bij behandeling met bètablokkers mogen carvedilol alleen innemen na zorgvuldige beoordeling van baten en risico's.

Concomiterend gebruik van calciumantagonisten

Zorgvuldige monitoring van het ecg en de bloeddruk is noodzakelijk bij patiënten die een concomiterende behandeling krijgen met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem of andere antiaritmica.

Feochromocytoom

Bij patiënten met een feochromocytoom moet een alfablokker worden gestart voor een bètablokker wordt gebruikt. Carvedilol heeft zowel alfa- als bètablokkerende farmacologische activiteiten, maar er is geen ervaring met het gebruik ervan in die situatie. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is dan ook geboden bij toediening van carvedilol aan patiënten bij wie een feochromocytoom wordt vermoed.

Prinzmetalangina

Geneesmiddelen met een aselectieve bètablokkerende werking kunnen pijn in de borstkas uitlokken bij patiënten met een prinzmetalangina. Er is geen klinische ervaring met carvedilol bij die patiënten hoewel de alfablokkerende werking van carvedilol dergelijke symptomen kan voorkomen. Carvedilol is gecontra-indiceerd bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met prinzmetalangina (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is echter geboden bij toediening van carvedilol aan patiënten bij wie een prinzmetalangina wordt vermoed.

Contactlenzen

Patiënten die contactlenzen dragen, moeten rekening houden met de mogelijkheid van verminderde

traansecretie.

Ontwenningssyndroom

De behandeling met carvedilol mag niet ineens worden stopgezet, vooral niet bij patiënten met ischemisch hartlijden. Carvedilol moet geleidelijk worden stopgezet (over een periode van twee weken).

Gebruik als doping

Het gebruik van carvedilol kan aanleiding geven tot positieve dopingresultaten. Het gebruik van carvedilol als doping kan schadelijk zijn voor de gezondheid.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Impact van carvedilol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Carvedilol is zowel een substraat als een remmer van P-glycoproteïne. Daarom kan de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die door P-glycoproteïne worden getransporteerd, toenemen bij concomiterende toediening van carvedilol. Bovendien kunnen P-glycoproteïne-inductoren of -remmers de biologische beschikbaarheid van carvedilol wijzigen.

Digoxine: verschillende studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten met hartfalen toonden stijgingen van de serumdigoxinewaarden van maximaal 20% aan. Een aanzienlijk groter effect werd waargenomen bij mannelijke versus vrouwelijke patiënten. Derhalve is verhoogde monitoring van de serumdigoxinewaarden aanbevolen bij de aanvang van de behandeling, bij dosisaanpassingen en bij stopzetting van carvedilol (zie rubriek 4.4). Carvedilol heeft geen effect op intraveneus toegediend digoxine.

Cyclosporine: twee studies bij nier- en harttransplantatiepatiënten die orale cyclosporine kregen, toonden een verhoging in de cyclosporineplasmaconcentraties aan na aanvang van behandeling met carvedilol. Carvedilol blijkt de beschikbaarheid van oraal ingenomen cyclosporine te verhogen met ongeveer 10-20%. Om de therapeutische cyclosporineconcentratie te behouden, was het noodzakelijk om de cyclosporinedosis te verlagen met gemiddeld 10-20%. Het interactiemechanisme is niet bekend, maar kan worden gelinkt aan de inhibitie van de activiteit van P-glycoproteïne in de darm. Als gevolg van aanzienlijke interindividuele variabiliteit van cyclosporinewaarden, is het raadzaam de cyclosporineconcentratie zorgvuldig op te volgen na aanvang van behandeling met carvedilol en om de dosis cyclosporine aan te passen waar nodig. Als cyclosporine intraveneus wordt toegediend, wordt er geen interactie met carvedilol verwacht.

Impact van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van carvedilol

Zowel remmers als inductoren van CYP2D6 en CYP2C9 kunnen het systemische en/of presystemische metabolisme van carvedilol stereoselectief wijzigen, wat kan leiden tot hogere of lagere plasmaconcentraties van R- en S-carvedilol (zie rubriek 5.2). Sommige voorbeelden die werden waargenomen bij patiënten of gezonde proefpersonen, worden hieronder opgesomd, maar de lijst is niet exhaustief.

Cimetidine: cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de systemische beschikbaarheid van carvedilol verhogen, aangezien ze het hepatisch metabolisme verminderen door de inhibitie van enzymen. Derhalve is zorgvuldige monitoring van deze patiënten aanbevolen als de geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Rifampicine: In een studie bij 12 proefpersonen was carvedilol met ongeveer 60% verlaagd wanneer gelijktijdig toegediend met rifampicine, en werd een verlaagd effect van carvedilol waargenomen op de systolische bloeddruk. Het interactiemechanisme is onbekend, maar zou het gevolg kunnen zijn van P-glycoproteïne dat in de darm wordt geïnduceerd door rifampicine. Nauwgezette monitoring van de β -blokkade is aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en rifampicine.

Amiodaron: een *in vitro* studie met humane levermicrosomen toonde aan dat amiodaron en desethylamiodaron de oxidatie van (*R*)- en (*S*)-carvedilol inhiberen. De dalwaarde van (*S*)-carvedilol toonde een significante verhoging met factor 2,2 aan bij patiënten met hartfalen die gelijktijdig carvedilol en amiodaron hadden genomen ten opzichte van patiënten op carvedilol monotherapie. Het effect op (*S*)-carvedilol was toe te schrijven aan desethylamiodaron, een metaboliet van amiodaron, die een krachtige CYP2C9-remmer is. Nauwgezette monitoring van de β -blokkade is aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en amiodarone.

Fluoxetine en paroxetine: In een gerandomiseerde cross-overstudie bij 10 patiënten met hartfalen leidde de gelijktijdige toediening van carvedilol en fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, tot een stereoselectieve remming van het metabolisme van carvedilol met een stijging van de gemiddelde AUC van het R-enantiomeer met 77% en tot een statistische, niet-significante stijging van 35% in de gemiddelde AUC van het (*S*)-enantiomeer versus de placebogroep. Er werd echter geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartfrequentie genoteerd tussen de behandelingsgroepen.

Het effect van een enkele dosis paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, op de farmacokinetiek van carvedilol werd bestudeerd bij 12 proefpersonen na een enkele orale dosis. Ondanks een significante stijging van de beschikbaarheid van (*R*)- en (*S*)-carvedilol, werden geen klinische effecten waargenomen bij de proefpersonen.

Farmacodynamische interacties

Insuline of orale antidiabetica: Geneesmiddelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale antidiabetica versterken. De symptomen van hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of afgezwakt (vooral tachycardie). Bij patiënten die insuline of orale antidiabetica gebruiken, wordt dan ook regelmatige monitoring van de glykemie aanbevolen.

Geneesmiddelen die een catecholaminedepletie geven: Patiënten die zowel geneesmiddelen innemen met bètablokkerende eigenschappen alsook geneesmiddelen die een catecholaminedepletie kunnen veroorzaken, (bijv. reserpine en monoamino-oxidaseremmers), moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen van hypotensie en/of ernstige bradycardie.

Digoxine: Gecombineerd gebruik van bètablokkers en digoxine kan resulteren in een additieve verlenging van de atrioventriculaire (AV) geleidingstijd.

Calciumkanaalblokkers van het type verapamil of diltiazem, amiodaron en andere anti-aritmica: Kunnen in combinatie met carvedilol het risico op AV geleidingsstoornissen verhogen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Geïsoleerde gevallen van

geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische stoornis) zijn waargenomen in verband met het gelijktijdige gebruik van carvedilol en diltiazem. Als carvedilol gelijktijdig met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, amiodaron of andere anti-aritmica moet worden toegediend, is monitoring van de bloeddruk, hartslag en hartritme (ecg) aanbevolen net als voor andere middelen met β -blokkerende eigenschappen (zie ook rubriek 4.4).

Clonidine: het gelijktijdige gebruik van clonidine, reserpine, guanethidine, methyldopa of guanfacine met β -receptorblokkers kan een bijkomend hypotensief en hartslagverlagend effect hebben. Als de gelijktijdige toediening van β -receptorblokkers en clonidine moet worden stopgezet, moet de β -receptorblokker eerst worden gestopt. De behandeling met clonidine kan vervolgens een aantal dagen later worden stopgezet door de dosis geleidelijk te verminderen.

Antihypertensiva: zoals met andere β -blokkerende middelen kan carvedilol de werking van andere antihypertensiva (zoals α_1 -receptorblokkers) versterken en van geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen produceren (bv. barbituraten, fenothiazines, tricyclische antidepressiva alsook vasodilatoren en alcohol).

Anesthetica: Zorgvuldige monitoring van de vitale tekenen wordt aanbevolen tijdens anesthesie gezien de synergetische negatieve inotrope en bloeddrukverlagende effecten van carvedilol, anesthetica en narcotica (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

NSAID's: Gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) en bèta-adrenerge blokkers kan resulteren in een stijging van de bloeddruk en een slechtere bloeddrukcontrole.

Bèta-agonistische bronchodilatoren: Niet-cardioselectieve bètablokkers gaan de bronchusverwijdende effecten van bèta-agonistische bronchodilatoren tegen. Zorgvuldige monitoring van de patiënten wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen toereikende klinische ervaring met carvedilol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bètablokkers verminderen de placentaire perfusie, wat kan resulteren in mors in utero, immaturiteit en vroeggeboorte. Bovendien kunnen bijwerkingen (vooral hypoglykemie en bradycardie) optreden bij de foetus en de pasgeborene). Er kan een hoger risico op cardiale en pulmonale complicaties zijn bij de pasgeborene en tijdens de postnatale periode.

Derhalve mag carvedilol niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder het mogelijke risico voor het ongeboren of pasgeboren kind rechtvaardigen.

Behandeling met β -receptorblokkers moet 72-48 uur voorafgaand aan de verwachte bevallingsdatum worden gestopt. Indien dit niet mogelijk is, moet de neonat gedurende de eerste 48-72 levensuren worden opgevolgd.

Borstvoeding

In dieronderzoek is aangetoond dat carvedilol of zijn metaboliëten in de moedermelk van ratten worden uitgescheiden en zich daar ophoopt. De uitscheiding van carvedilol in moedermelk bij de mens werd niet bestudeerd. Carvedilol is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is verstoorde vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken na behandeling met carvedilol

(zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten van carvedilol op de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen.

Individueel variabele reacties (bijv. duizeligheid, vermoeidheid) kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen of te werken zonder stevige steun verstoren. Dat is vooral zo bij de start van de behandeling, na een verhoging van de dosering, bij verandering van product of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

(a) *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De frequentie van bijwerkingen is niet dosisafhankelijk met uitzondering van duizeligheid, abnormale visus en bradycardie.

(b) *Lijst van bijwerkingen in tabelvorm*

Het risico op de meeste bijwerkingen van carvedilol is vergelijkbaar in alle indicaties. Uitzonderingen worden beschreven in subrubriek (c).

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 1 vat de bijwerkingen samen die werden gemeld in combinatie met het gebruik van carvedilol in hoofdstudies voor de volgende indicaties: chronisch hartfalen, linkerventrikeldisfunctie na acuut myocardinfarct, hypertensie en langetermijnbehandeling van chronische angina pectoris.

Tabel 1 Bijwerkingen uit klinische studies

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Bronchitis	Vaak
	Pneumonie	Vaak
	Bovensteluchtweginfectie	Vaak
	Urineweginfectie	Vaak
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Anemie	Vaak
	Trombocytopenie	Zelden
	Leukopenie	Zeer zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Overgevoeligheid (allergische reactie)	Zeer zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Gewichtstoename	Vaak
	Hypercholesterolemie	Vaak
	Verslechtering van glykemiecontrole	Vaak

	(hyperglykemie, hypoglykemie) bij patiënten met diabetes mellitus	
<i>Psychische stoornissen</i>	Depressie, depressieve stemming	Vaak
	Slaapstoornissen	Soms
	Nachtmerries	Soms
	Hallucinaties	Soms
	Verwardheid	Soms
	Psychosen	Zeer zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Presyncope, syncope	Vaak
	Paresthesie	Soms
<i>Oogaandoeningen</i>	Verminderd gezichtsvermogen	Vaak
	Verminderde traansecretie (droge ogen)	Vaak
	Oogirritatie	Vaak
<i>Hartaandoeningen</i>	Hartfalen	Zeer vaak
	Bradycardie	Vaak
	Hypervolemie	Vaak
	Overvulling	Vaak
	Atrioventriculair blok	Soms
	Angina pectoris	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypotensie	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
	Stoornissen van de perifere bloedsomloop (koude extremiteiten, perifere vaatlijden, exacerbatie van claudicatio intermittens en fenomeen van Raynaud)	Vaak
	Hypertensie	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Dyspneu	Vaak
	Longoedeem	Vaak
	Astma bij gepredisponeerde patiënten	Vaak
	Neusverstopping	Zelden
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Nausea	Vaak
	Diarree	Vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Soms
	Droge mond	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Alanineaminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) en gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd	Zeer zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huidreacties (bijv. allergische huiduitslag, dermatitis, urticaria, jeuk, psoriasis- en lichen planusachtige huidletsels)	Soms
	Ernstige cutane bijwerkingen (bijv.	Frequentie onbekend

	erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse)	
	Alopecia	Frequentie onbekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	Pijn in de extremiteiten	Vaak
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Nierfalen en afwijkingen van de nierfunctie bij patiënten met diffuus vaatlijden en/of nierziekte	Vaak
	Mictiestoornissen	Vaak
	Urine-incontinentie bij vrouwen	Zeer zelden
<i>Voortplantingsstelsel- en borststoornissen</i>	Erectiestoornissen	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie (vermoeidheid)	Zeer vaak
	Pijn	Vaak
	Oedeem	Vaak

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Duizeligheid, syncope, hoofdpijn en asthenie zijn gewoonlijk licht en treden gemakkelijker op bij het starten van de behandeling.

Bij patiënten met congestief hartfalen kan het hartfalen verergeren en kan vochtretentie optreden tijdens het verhogen van de dosering van carvedilol (zie rubriek 4.4).

Hartfalen is een vaak gerapporteerde bijwerking, zowel bij de patiënten in de placebogroep als bij de patiënten die met carvedilol werden behandeld (respectievelijk 14,5% en 15,4% bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct).

Een reversibele verslechtering van de nierfunctie is waargenomen bij behandeling met carvedilol bij patiënten met chronisch hartfalen met een lage bloeddruk, ischemisch hartlijden en diffuus vaatlijden en/of een onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Bèta-adrenergereceptorblokkers als klasse kunnen tot gevolg hebben dat een latente diabetes manifest wordt, dat een manifeste diabetes verergerd en dat de glucosecontra-regulerende mechanismen geremd worden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Carvedilol kan bij vrouwen urine-incontinentie veroorzaken. De urine-incontinentie verdwijnt na stopzetting van de medicatie.

Hartaandoeningen

Sinusknoopstilstand bij gepredisponerde patiënten (bijv. oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande bradycardie, sinusknoopdisfunctie of AV-blok).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Hyperhidrose.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Overdosering kan ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock, sinusknopstilstand en hartstilstand veroorzaken. Dat kan ook respiratoire problemen, bronchospasme, braken, bewustzijnsstoornissen en generaliseerde epilepsieaanvallen veroorzaken.

Behandeling

Naast een algemene ondersteunende behandeling moeten de vitale parameters worden gevolgd en zo nodig worden gecorrigeerd op een intensive care; in sommige gevallen is mechanische beademing vereist.

De absorptie van carvedilol in het spijsverteringskanaal kan worden verminderd door maagspoeling, toepassen van actieve kool en toedienen van een laxerend middel.

De patiënt moet in rugligging worden geplaatst.

Atropine 0,5 mg tot 2 mg IV kan worden gebruikt bij een sterke bradycardie; bij patiënten met refractaire bradycardie moet pacemakertherapie worden gebruikt.

Het β -blokkerende effect van carvedilol kan worden verminderd op een dosisafhankelijke manier door een trage intraveneuze toediening van sympathicomimetica (bv. isoprenaline, dobutamine, orciprenaline of adrenaline), gedoseerd overeenkomstig het lichaamsgewicht, en geantagoniseerd indien van toepassing. Als een positief inotrop effect vereist is, kan het gebruik van een fosfodiësteraseremmer, zoals milrinon worden overwogen. Indien van toepassing kan glucagon (1 mg tot 10 mg IV) worden toegediend, indien nodig, gevolgd door een continu infuus van 2 tot 5 mg per uur.

Als perifere vasodilatatie het intoxicatieprofiel domineert, dan moet norfenefrine of noradrenaline worden toegediend met continue monitoring van de bloedsomloop. Voor bronchospasme moeten bètasymphaticomimetica worden gegeven (als aerosol of intraveneus) ofwel aminofylline als een trage intraveneuze injectie of een intraveneus infuus. In geval van epilepsieaanvallen wordt een trage intraveneuze injectie van diazepam of clonazepam aanbevolen.

Belangrijke opmerking:

In geval van ernstige overdosering met symptomen van shock moet de ondersteunende behandeling worden voortgezet gedurende voldoende lange tijd, d.w.z. tot de toestand van de patiënt gestabiliseerd is, aangezien een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd en redistributie van carvedilol uit diepere compartimenten te verwachten zijn. De duur van de behandeling met antidota is afhankelijk van de ernst van de overdosering. De tegenmaatregelen moeten derhalve worden aangeboden tot de patiënt is gestabiliseerd.

Carvedilol wordt niet geëlimineerd door middel van dialyse. Dit is omdat de werkzame stof, waarschijnlijk als gevolg van de hoge binding van eiwitten aan plasma, niet wordt gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, alfa- en bètablokkers
ATC-code: C07AG02

Werkingsmechanisme

Carvedilol is een vaatverwijdende, niet-selectieve bètablokker die de perifere vaatweerstand verlaagt door selectieve alfa 1-receptorblokkade en het renine-angiotensinesysteem onderdrukt door niet-selectieve bètablokkade. De plasmarenineactiviteit daalt en vochtretentie treedt zelden op.

Carvedilol heeft geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA). Net zoals propranolol heeft het membraanstabilerende eigenschappen.

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee stereo-isomeren. Beide enantiomeren hebben in diermodellen alfa-adrenerge blokkerende activiteit. Niet-selectieve bèta₁- en bèta₂-adrenoceptorblokkade is overwegend toe te schrijven aan het S(-)-enantiomeer.

De antioxiderende eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten werden aangetoond in in-vitro en in-vivodieronderzoek en in vitro in een aantal humane celtypes.

Carvedilol heeft geen impact op de HDL/LDL-verhouding van high-density lipoproteïne (HDL) en low-density lipoproteïne (LDL).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Uit klinische studies kwamen de volgende resultaten voor carvedilol naar voor:

Hypertensie

Carvedilol verlaagt de bloeddruk bij hypertensieve patiënten op basis van een combinatie van β -blokkade en α_1 -gemoduleerde vasodilatatie. Bij patiënten met hypertensie gaat een daling van de bloeddruk niet gepaard met een concomiterende stijging van de perifere weerstand zoals wordt gezien met zuivere bètablokkers. De hartfrequentie daalt licht. Het slagvolume verandert niet. De renale doorbloeding en de nierfunctie blijven normaal, evenals de perifere doorbloeding. Koude extremiteiten, die vaak worden gezien met bètablokkers, worden dan ook zelden gezien. Bij patiënten met hypertensie verhoogt carvedilol de plasmaconcentratie van noradrenaline.

Coronaire hartziekte

Bij een langere behandeling bij patiënten met angina heeft carvedilol een anti-ischemisch effect en verlicht het de pijn. Hemodynamische studies hebben aangetoond dat carvedilol de voor- en nabelasting van het ventrikel verlaagt.

Chronisch hartfalen

Bij patiënten met een linkerventrikeldisfunctie of congestief hartfalen heeft carvedilol een gunstig effect op de hemodynamiek en de linkerventrikelejectiefraction en afmetingen van het linkerventrikel.

Carvedilol verlaagt de sterfte en de noodzaak tot cardiovasculaire ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen. Het effect van carvedilol is dosisafhankelijk.

In een grote, internationale, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie naar mortaliteit (COPERNICUS) werden 2.289 patiënten met ernstig stabiel chronisch hartfalen van ischemische of niet-ischemische oorsprong die reeds een geoptimaliseerde standaardbehandeling (bv. met diuretica, ACE-remmers, optioneel digitalis en/of vasodilatoren) ondergingen, gerandomiseerd naar carvedilol (1.156 patiënten) of placebo (1.133 patiënten). De patiënten hadden systolische linkerventrikeldisfunctie met een gemiddelde ejectiefractie van < 20%. De totale mortaliteit na één jaar in de carvedilolgroep was 12,8% en dus 35% lager dan in de placebogroep met 19,7% ($p = 0,00013$). Het voordeel wat betreft de overleving van patiënten op carvedilol was consistent over alle bestudeerde subpopulaties, bv. hoogrisicopatiënten (EF < 20%, frequente nieuwe ziekenhuisopnamen). In de carvedilolgroep stierven 41% minder patiënten als gevolg van plotse hartdood dan in de placebogroep (8,9%).

De gecombineerde secundaire eindpunten *Mortaliteit of ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen* (afname met 31%), *Mortaliteit of cardiovasculaire ziekenhuisopname* (afname met 27%) en *Mortaliteit of ziekenhuisopname ongeacht de oorzaak* (afname met 24%) waren allen significant lager in de carvedilolgroep dan in de placebogroep ($p = 0,00004$).

De incidentie van ernstige secundaire bijwerkingen in de studie was in de carvedilolgroep lager dan in de placebogroep (39% versus 45,4%). Zelfs tijdens de titratiefase was er geen verhoogde incidentie van verergerd hartfalen in de carvedilolgroep in vergelijking met de placebogroep

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van een capsule van 25 mg bij gezonde proefpersonen werd carvedilol snel geabsorbeerd met een maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 21 mg/l, die na ongeveer 1,5 uur (t_{max}) werd bereikt. Na orale toediening ondergaat carvedilol een extensief first-pass metabolisme dat resulteert in een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 25% bij mannelijke proefpersonen. Carvedilol is een racemisch mengsel en de (*S*)-enantiomeer blijkt sneller gemetaboliseerd te worden dan de *R*-(+)-enantiomeer, met als resultaat een absolute orale biologische beschikbaarheid van 15%, in vergelijking met 31% voor de (*R*)(+)-enantiomeer. De maximale plasmaconcentratie van (*R*)-carvedilol is ongeveer tweemaal zo hoog als die van (*S*)-carvedilol.

In vitro studies hebben aangetoond dat carvedilol een substraat is voor de intestinale P-glycoproteïnetransporter. De rol van P-glycoproteïne in de distributie van carvedilol werd ook *in vivo* bevestigd bij proefpersonen.

Distributie

Carvedilol is erg lipofiel. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 95%. Het distributievolume is tussen 1,5 en 2 l/kg. Patiënten met levercirrose hebben een hoger distributievolume.

Biotransformatie

In de menselijke lever wordt carvedilol bijna volledig omgezet door oxidatie en conjugatie in een groot aantal metabolieten, die hoofdzakelijk worden uitgescheiden via de gal. Bij dieren werd enterohepatische circulatie waargenomen.

Demethylering en hydroxylering levert drie actieve metabolieten met β -blokkerende activiteit op ter hoogte van de fenolring. Preklinische studies hebben aangetoond dat deze ongeveer 13 keer krachtiger zijn op de 4'-hydroxyfenolmetabooliet dan bij carvedilol. In vergelijking met carvedilol, hebben deze drie actieve metabolieten een zwak vasodilaterend effect. De concentraties van de drie actieve metabolieten bij mensen zijn ongeveer 10 keer lager dan deze van de precursor. Twee van de hydroxycarbazolmetabolieten van carvedilol zijn uiterst krachtige antioxidanten, waarvan werd aangetoond dat ze 30 tot 80 keer krachtiger zijn dan carvedilol.

Bij een traag metabolisme kan de vasodilaterende actieve component versterkt zijn.

Farmacokinetische studies bij mensen hebben aangetoond dat het oxidatieve metabolisme van carvedilol stereoselectief is. De resultaten van een *in vitro* studie suggereren dat verschillende cytochroom P450-iso-enzymen, waaronder CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 en CYP1A2, mogelijk betrokken zijn bij de oxidatie- en hydroxylatieprocessen.

Studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten toonden aan dat de (*R*)-enantiomeer hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, en dat de (*S*)-enantiomeer hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2C9.

Genetisch polymorfisme

De resultaten van farmacokinetische studies bij mensen toonden aan dat CYP2D6 een belangrijke rol speelt bij het metabolisme van (*R*)- en (*S*)-carvedilol. Als gevolg daarvan zijn de plasmaconcentraties van (*R*)- en (*S*)-carvedilol verhoogd bij personen met een langzaam metabolisme. Wat betreft de klinische relevantie, zijn de resultaten niet eenduidig.

Eliminatie

Na een enkele dosis van 50 mg carvedilol wordt ongeveer 60% van de dosis afgescheiden in de gal en uitgescheiden als metabolieten via de feces binnen 11 dagen. Na een enkele dosis wordt slechts ongeveer 16% geëlimineerd via de urine in de vorm van carvedilol of de metabolieten ervan. Uitscheiding via de nieren van de ongewijzigde werkzame stof bedroeg minder dan 2%. Na intraveneuze infusie van 12,5 mg carvedilol bereikte de plasmaklaring bij proefpersonen ongeveer 600 ml/min. en de eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2,5 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van een 50 mg capsule bij dezelfde proefpersonen was 6,5 uur, wat ook overeenstemt met de absorptiehalfwaardetijd van de capsule. Na inname is de totale lichaamsklaring van (*S*)-carvedilol ongeveer twee keer die van (*R*)-carvedilol.

Lineariteit/non-lineariteit

Er bestaat een lineaire correlatie tussen de dosis en de maximale plasmaconcentratie C_{max} .

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie bij patiënten met levercirrose toonde aan dat de systemische beschikbaarheid (AUC) van carvedilol 6,8 keer hoger was bij patiënten met leverinsufficiëntie in vergelijking met personen met een gezonde lever. Derhalve is carvedilol gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch gemanifesteerde leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met hypertensie en nierziekte, wijzigen de AUC-waarden, eliminatiehalfwaardetijd en maximale plasmaconcentratie niet significant. Uitscheiding via de nieren van ongewijzigde werkzame stof vermindert bij patiënten met nierziekte; de veranderingen in farmacokinetische parameters zijn echter minimaal. Autoregulatie van renale bloedstroming en glomerulaire filtratie blijven ongewijzigd tijdens langetermijnbehandeling met carvedilol. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met matige tot ernstige nierziekte (zie rubriek 4.2).

Carvedilol wordt niet geëlimineerd tijdens dialyse, omdat het niet via het dialysemembraan kan passeren (waarschijnlijk als gevolg van de hoge binding van eiwitten aan plasma).

Patiënten met hartfalen

In een studie met 24 Japanse hartfalenpatiënten was de klaring van (*R*)- en (*S*)-carvedilol significant lager dan initieel verwacht op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers. Deze resultaten suggereren dat de farmacokinetiek van (*R*)- en (*S*)-carvedilol significant gewijzigd wordt door hartfalen.

Pediatrische patiënten

Studies bij kinderen en adolescenten hebben aangetoond dat de gewichtsgelateerde klaring significant hoger is in vergelijking met volwassenen.

Ouderen

De farmacokinetiek van carvedilol bij hypertensieve patiënten was niet significant gewijzigd door de leeftijd. In een studie met oudere hypertensieve patiënten week het bijwerkingenprofiel niet af van dat bij jongere patiënten. In een andere studie waaraan oudere patiënten met coronaire hartziekte deelnamen, werd er geen verschil gemeld in bijwerkingen in vergelijking met deze die werden gemeld bij jongere patiënten. Er is derhalve geen dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van de conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, suggereren de preklinische gegevens geen specifiek risico voor mensen.

Standaardtesten toonden geen tekenen van een mutageen of tumorigeen potentieel.

De toediening van carvedilol bij toxische doses (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) aan volwassen vrouwtjesratten resulteerde in een afgenomen vruchtbaarheid (afgenomen paarfrequentie, afgenomen aantal corpora lutea en intra-uteriene implantaties).

Carvedilol toonde geen teratogene effecten in studies naar embryotoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij konijnen werden echter embryotoxische effecten en verstoorde vruchtbaarheid waargenomen onder de maternale toxische doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon K30
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Kleurstoffen:
6,25 mg tabletten bevatten ook ijzeroxide geel (E172)
12,5 mg tabletten bevatten ook ijzeroxide rood (E172) en geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Polyethyleencontainer (PEHD):

4 jaar

Blisterverpakking:

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polyethyleencontainer (PEHD) en -sluitingen:

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke container ter bescherming tegen licht.

Blisterverpakking (Al/PVC):

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6,25 mg en 25 mg:

Polyethyleencontainer (PEHD) en -sluitingen: 28, 30, 60, 100, 250 en 500 tabletten.

6,25 mg ; 25 mg en 50 mg:

Blisterverpakking (Al/PVC) in een doos: 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Carvedilol Sandoz 6,25 mg tabletten (pvc/aluminiumblisterverpakking): BE251045

Carvedilol Sandoz 6,25 mg tabletten (Polyethyleenfles): BE484791

Carvedilol Sandoz 25 mg tabletten (pvc/aluminiumblisterverpakking): BE251063

Carvedilol Sandoz 25 mg tabletten (Polyethyleenfles): BE484817

Carvedilol Sandoz 50 mg tabletten (pvc/aluminiumblisterverpakking): BE251072

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 mei 2003

Datum van laatste verlenging: 04 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2022

Goedkeuring: 04/2023