

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol EG 6,25 mg tabletten

Carvedilol EG 25 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 6,25 mg carvedilol.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Eén tablet bevat 72,25 mg lactosemonohydraat en 5,00 mg sucrose.

Eén tablet bevat 25 mg carvedilol.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Eén tablet bevat 85,00 mg lactosemonohydraat en 60,00 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Lengte: 8,8-9,2 mm, breedte: 3,8-4,2 mm, dikte: 2,6-3,3 mm, ovale, licht biconvexe, witte tabletten, met aan één zijde een breukstreep en aan de andere zijde de opdruk S2. De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

Diameter: 7,8-8,2 mm, dikte: 3,1-3,8 mm, ronde, licht biconvexe, witte, afgeronde tabletten met een breukstreep aan één zijde. De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie
- Chronische stabiele *angina pectoris*
- Adjuvansbehandeling van matig tot ernstig stabiel chronisch hartfalen

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Carvedilol EG is verkrijgbaar in 2 sterktes: tabletten van 6,25 mg en 25 mg.

##### *Essentiële hypertensie*

Carvedilol EG kan worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie, alleen of in combinatie met andere antihypertensiva, in het bijzonder thiazidediuretica. Eén dagelijkse dosis is aanbevolen; de aanbevolen maximale enkelvoudige dosis bedraagt echter 25 mg en de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt 50 mg.

### Volwassenen

De aanbevolen startdosering is 12,5 mg éénmaal daags gedurende de eerste twee dagen. Hierna dient de behandeling voortgezet te worden met een dosering van 25 mg/dag. Indien nodig kan de dosering nog geleidelijk verhoogd worden met intervallen van twee weken of nog langer.

### Ouderen

De aanbevolen startdosering bij hypertensie is 12,5 mg éénmaal daags, wat ook voldoende kan zijn voor verdere behandeling. Echter, indien deze dosering geen afdoende resultaat geeft, kan de dosering nog geleidelijk verhoogd worden met intervallen van twee weken of nog langer.

### *Chronische stabiele angina pectoris*

Eén dosering tweemaal daags is aanbevolen.

### Volwassenen

De startdosering is 12,5 mg tweemaal daags gedurende de eerste twee dagen. Hierna dient de behandeling voortgezet te worden met een dosering van 25 mg tweemaal daags. Indien nodig kan de dosering nog geleidelijk verhoogd worden met intervallen van twee weken of nog langer tot de maximale aanbevolen dosering van 100 mg per dag verdeeld over twee doses (tweemaal daags).

### Ouderen

De aanbevolen startdosering is 12,5 mg tweemaal daags gedurende twee dagen. Hierna dient de behandeling voortgezet te worden met een dosering van 25 mg tweemaal daags, wat de maximale aanbevolen dagelijkse dosering is.

### *Hartfalen*

Carvedilol wordt toegediend bij matig of ernstig hartfalen als supplement bij de conventionele basisbehandeling met diuretica, ACE-inhibitoren/AIIRA's, digitalis en/of vasodilatoren. De patiënt moet klinisch stabiel zijn (geen wijziging in de NYHA-klasse, geen hospitalisatie wegens hartfalen) en de basistherapie dient gestabiliseerd te zijn gedurende ten minste 4 weken vóór de behandeling. Bovendien moet de patiënt een verminderde linkerventrieklejectiefraction hebben, zijn hartslagfrequentie moet > 50 slagen/min. bedragen en de systolische bloeddruk moet > 85 mm Hg bedragen (zie rubriek 4.3).

De startdosering is 3,125 mg tweemaal daags gedurende twee weken. Indien deze dosering goed verdragen wordt, kan de dosering langzaam verhoogd worden met intervallen van minstens twee weken tot 6,25 mg tweemaal daags, dan tot 12,5 mg tweemaal daags en tenslotte tot 25 mg tweemaal daags. De dosering dient verhoogd te worden tot het hoogst getolereerde niveau.

De maximale aanbevolen dosering bedraagt 25 mg tweemaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 85 kg, en 50 mg tweemaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 85 kg, op voorwaarde dat het hartfalen niet ernstig is. Een verhoging van de dosering tot 50 mg tweemaal daags dient voorzichtig, onder strikt medisch toezicht, te gebeuren.

Een tijdelijke verslechtering van de symptomen van hartfalen kan optreden bij aanvang van de behandeling of door een dosisverhoging, in het bijzonder bij patiënten met ernstig hartfalen en/of onder diureticabehandeling met hoge dosering. Dit leidt over het algemeen niet tot stopzetten van de behandeling, maar de dosis mag niet verhoogd worden. Na aanvang van de behandeling of verhoging van de dosis dient de patiënt gedurende twee uur geobserveerd te worden door een arts/cardioloog. Vóór elke dosisverhoging dient een medisch onderzoek plaats te vinden om eventuele symptomen van verslechtering van hartfalen of symptomen ten gevolge van excessieve vasodilatatie (bijv. nierfunctie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartslag en hartritme) te detecteren. Verslechtering van hartfalen of vochtophoping wordt behandeld door verhoging van de diureticadosering, en de carvediloldosering mag niet verhoogd worden vooraleer de toestand van de patiënt gestabiliseerd is. Indien bradycardie optreedt of in geval van vertraagde AV-conductie, moet de digoxineconcentratie eerst gecontroleerd worden. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn om de carvediloldosering te verlagen of de behandeling tijdelijk volledig stop te zetten. Zelfs in deze gevallen is het vaak mogelijk om de titratie van de carvediloldosering met succes voort te zetten.

Tijdens doseringstitratie dienen nierfunctie, trombocyten en glucose (in geval van niet insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM) en/of insuline-afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)) regelmatig gecontroleerd te worden. Na de doseringstitratie kan de controlefrequentie evenwel verminderd worden.

Indien de behandeling met carvedilol onderbroken werd gedurende meer dan twee weken, dient de behandeling opnieuw gestart te worden met 3,125 mg tweemaal daags en geleidelijk verhoogd te worden volgens de bovenstaande aanbevelingen.

#### *Bijzondere populaties*

##### Verminderde nierfunctie

De dosering moet individueel bepaald worden voor iedere patiënt; overeenkomstig de farmacokinetische parameters zijn er evenwel geen aanduidingen dat de dosering van carvedilol bij patiënten met hartfalen moet worden aangepast.

##### Matige leverdisfunctie

Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

##### Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)

De werkzaamheid en de veiligheid van carvedilol zijn niet voldoende vastgesteld.

##### Oudere patiënten

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de uitwerking van carvedilol en moeten nauwkeuriger gevolgd worden.

Zoals met andere  $\beta$ -blokkers en in het bijzonder bij coronaire patiënten, moet de behandeling met carvedilol geleidelijk stopgezet worden (zie rubriek 4.4).

##### Wijze van toediening

De tabletten dienen met een voldoende hoeveelheid vocht ingenomen te worden. De tabletten hoeven niet bij de maaltijd ingenomen te worden. Patiënten met hartfalen wordt evenwel aangeraden carvedilol bij de maaltijd in te nemen, omdat de absorptie dan langzamer is en de kans op orthostatische hypotensie lager.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Onstabiel/gedecompenseerd hartfalen, hartfalen behorend tot de NYHA-klasse IV van de classificatie voor hartfalen waarvoor een behandeling met intraveneuze inotrope middelen noodzakelijk is.
- Voorgeschiedenis van bronchospasme of astma.
- Chronische obstructieve longziekte met bronchiale obstructie (zie rubriek 4.4).
- Klinisch zichtbare leverdysfunctie.
- Tweede- of derdegraads AV-blok (tenzij er een permanente pacemaker is ingeplant).
- Ernstige bradycardie (< 50 slagen/min.).
- Sick-sinussyndroom (inclusief sino-atriaal blok).
- Cardiogene shock.
- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk < 85 mm Hg).
- Metabole acidosis.

- Gelijktijdige intraveneuze behandeling met verapamil of diltiazem (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Chronisch congestief hartfalen

Bij patiënten met chronisch hartfalen moet carvedilol in eerste instantie toegediend worden als adjuvans-behandeling naast een behandeling met diuretica, ACE-inhibitoren/AIIRA's, digitalis en/of vasodilatoren. De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een ziekenhuisarts. De behandeling mag alleen worden gestart indien de toestand van de patiënt gedurende ten minste 4 weken gestabiliseerd is volgens de traditionele basistherapie. Patiënten met ernstig hartfalen, zout- en volumedepletie, oudere patiënten of patiënten met een lage basisbloeddruk moeten worden gevolgd gedurende ongeveer 2 uur na de eerste dosering of na een verhoging van de dosis, aangezien er hypotensie kan optreden. Hypotensie tengevolge van een excessieve vasodilatatie wordt eerst behandeld door vermindering van de diureticadosering. Indien de symptomen aanhouden, kan de dosering van de ACE-inhibitor/AIIRA verminderd worden. Bij aanvang van de behandeling of tijdens de opwaartse titratie van carvedilol kan een verslechtering van het hartfalen of de vochtretentie optreden. In dat geval moet de diureticadosering verhoogd worden. In bepaalde gevallen kan het evenwel noodzakelijk zijn om de behandeling met carvedilol te verminderen of stop te zetten. De carvediloldosering mag niet verhoogd worden zolang de symptomen ingevolge de verergering van het hartfalen of de hypotensie door vasodilatatie niet onder controle zijn.

Bij patiënten met chronisch hartfalen die behandeld worden met digitalis, dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van carvedilol, aangezien zowel digitalis als carvedilol een verlengend effect hebben op de atrioventriculaire geleidingstijd (zie rubriek 4.5).

##### Nierfunctie bij congestief hartfalen

Gedurende de behandeling met carvedilol is reversibele verslechtering van de nierfunctie gerapporteerd bij patiënten met hartfalen die tevens last hadden van hypotensie (systolische bloeddruk < 100 mm Hg), ischemische hartaandoening en gegeneraliseerde atherosclerose, diffuse vaatziekte en/of onderliggende nierinsufficiëntie. De nierfunctie dient bij patiënten met hartfalen die last hebben van deze risicofactoren, gecontroleerd te worden tijdens titratie van de carvediloldosering. Indien hun nierfunctie opmerkelijk verslechtert, dient de carvediloldosering verlaagd te worden of de behandeling stopgezet.

##### Linker ventriculaire disfunctie na acuut myocardiaal infarct

Voor de start van de behandeling met carvedilol moet de patiënt klinisch stabiel zijn en zou deze een ACE-remmer moeten hebben gekregen gedurende de afgelopen 48 uur, en de dosis van de ACE-remmer zou gedurende de afgelopen 24 uur stabiel moeten geweest zijn.

##### Chronische obstructieve longziekte

Patiënten met een chronische obstructieve longziekte met aanleg voor bronchospasmen die geen orale of inhalatiemedicatie gebruiken, dienen enkel met voorzichtigheid carvedilol te gebruiken indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Bij patiënten met aanleg voor bronchospasmen kan er ademnood ontstaan ten gevolge van een mogelijke toename van de luchtwegweerstand. De patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden in de startfase en de titratie van carvedilol en de dosis ervan dienen verlaagd te worden in geval van bronchospasmen tijdens de behandeling.

##### Diabetes

Carvedilol kan de symptomen en tekenen van acute hypoglykemie maskeren. Patiënten met diabetes mellitus en hartfalen kunnen soms een verminderde bloedglucosebalans vertonen indien zij carvedilol gebruiken. Daarom dienen diabetespatiënten die carvedilol gebruiken, nauwgezet gecontroleerd te worden door middel van regelmatige bloedglucosebepalingen, vooral tijdens doseringstitratie, en dient de diabetesmedicatie aangepast te worden, indien nodig (zie rubriek 4.5). De bloedglucosespiegels dienen ook nauwgezet gecontroleerd te worden na een lange periode van vasten.

##### Perifere vasculaire ziekte

Carvedilol zou met voorzichtigheid gebruikt moeten worden bij patiënten met perifere vasculaire ziekte aangezien bèta-blokkers de symptomen van arteriële insufficiëntie kunnen versnellen of verergeren.

#### Fenomeen van Raynaud

Carvedilol zou met voorzichtigheid gebruikt moeten worden bij patiënten die lijden aan perifere circulatoire stoornissen (bijv. fenomeen van Raynaud) aangezien symptomen kunnen verergeren.

#### Thyreotoxicose

Carvedilol kan de symptomen van thyreotoxicose maskeren.

#### Anesthesie en zware operatie

Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die een algemene operatie ondergaan, vanwege de synergetische, negatieve inotrope effecten van carvedilol en anesthetica.

Bètablokkers reduceren het risico op aritmieën tijdens anesthesie; het risico op hypotensie kan echter ook verhoogd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van bepaalde anesthetica. Recentere onderzoeken suggereren echter een voordeel van bètablokkers bij het voorkomen van perioperatieve cardiale morbiditeit en de reductie van de incidentie van cardiovasculaire complicaties.

#### Bradycardie

Carvedilol kan bradycardie veroorzaken. Indien de hartslagfrequentie is gedaald tot minder dan 55 slagen per minuut, dient de carvediloldosering verlaagd te worden.

#### Hypersensitiviteit

Carvedilol dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten die in het verleden last hebben gehad van ernstige overgevoeligheidsreacties alsook bij diegenen die desensibilisatietherapie ondergaan, omdat  $\beta$ -blokkers zowel de gevoeligheid voor allergenen als de hevigheid van anafylactische reacties kunnen verhogen.

#### Psoriasis

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis die een therapie van bètablokkers ondergaan, zouden carvedilol enkel moeten nemen na overweging van de risico-batenratio.

#### Gelijktijdig gebruik met calciumkanaalblokkers

Een nauwgezette controle van het EKG en de bloeddruk is nodig bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met calciumkanaalblokkers van het verapamil- of diltiazemtype of met andere antiaritmica.

#### Feochromocytoom

Bij patiënten met feochromocytoom dient een initiële behandeling te worden gestart met  $\alpha$ -blokkers voordat een bètablokker wordt gebruikt. Hoewel carvedilol een  $\alpha$ - en bètablokkade uitoefent, is er niet voldoende ervaring met deze ziekte en daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.

#### Prinzmetal (variant) angina

Middelen met niet-selectieve bètablokkerende activiteit kunnen pijn in de borststreek veroorzaken bij patiënten met Prinzmetal (variant) angina. Er is geen klinische ervaring met carvedilol bij deze patiënten ook al kan de alfablokkerende activiteit van carvedilol deze symptomen voorkomen. Voorzichtigheid is echter aangeraden bij de toediening van carvedilol aan patiënten waarvan gedacht wordt dat ze Prinzmetal (variant) angina hebben.

#### Contactlenzen

Personen die contactlenzen dragen moeten weten dat zij mogelijk minder traanvocht zullen produceren.

#### Ontwenningssyndroom

Het gebruik van carvedilol dient, net als het gebruik van andere bètablokkers, niet abrupt gestaakt te worden. Dit geldt met name bij patiënten met een ischemische hartziekte. De behandeling met carvedilol dient geleidelijk, binnen de twee weken, te worden gestopt, bijv. door de dagelijkse dosering iedere derde dag te halveren. Indien noodzakelijk dient op hetzelfde tijdstip een vervangende therapie te worden gestart opdat angina pectoris niet zou verergeren.

#### Andere waarschuwingen

Patiënten van wie bekend is dat zij langzame metabolisierders van debrisoquine zijn, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling (zie rubriek 5.2).

Aangezien er weinig klinische ervaring is, mag carvedilol niet worden toegediend aan patiënten met labiele of secundaire hypertensie, orthostatische hypotensie, een acute inflammatoire hartziekte, hemodynamisch relevante obstructie van hartkleppen of outflow tract, een gevorderde perifere arteriële aandoening, gelijktijdige behandeling met een  $\alpha$ 1-receptorantagonist of alfa<sub>2</sub>-receptorantagonist.

Vanwege het negatief dromotroop effect van carvedilol, mag het enkel met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads hartblok.

#### Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Farmacokinetische interacties**

Carvedilol is zowel een substraat als een remmer van P-glycoproteïne. Daarom kan bij gelijktijdige toediening van carvedilol de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die getransporteerd worden door P-glycoproteïne verhoogd zijn. Bovendien kan de biologische beschikbaarheid van carvedilol gewijzigd worden door inductoren of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers als inductoren van CYP2D6 en CYP2C9 kunnen het systemische en/of presystemische metabolisme van carvedilol op stereoselectieve wijze beïnvloeden, waardoor de plasmaconcentraties van R- en S-carvedilol verhogen of verlagen. Enkele voorbeelden die bij patiënten of bij gezonde proefpersonen werden waargenomen, worden verder opgesomd; de lijst is echter niet volledig.

#### Digoxine/digitoxine

Een verhoogde steady-state concentratie van digoxine met ongeveer 15 % en van digitoxine met ongeveer 13 % werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik van carvedilol en digoxine en digitoxine, respectievelijk. Zowel digoxine als carvedilol vertragen de AV-geleiding. Het wordt aanbevolen de plasmadigoxineconcentraties frequenter te controleren bij aanvang, stopzetting of aanpassing van de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.4).

#### Inductoren en remmers van levermetabolisme

In een studie met 12 gezonde proefpersonen verlaagde de toediening van rifampicine de plasmaspiegels van carvedilol met ongeveer 70 %, hoogstwaarschijnlijk door inductie van P-glycoproteïne, waardoor de intestinale absorptie van carvedilol vermindert.

Cimetidine verhoogde de AUC met ongeveer 30% maar veroorzaakte geen verandering in  $C_{max}$ .

Echter op basis van het relatief kleine effect van cimetidine op de medicijnniveaus van carvedilol is een klinisch belangrijke interactie eerder minimaal.

Patiënten die medicijnen krijgen die het cytochroom P450-enzymstelsel induceren (bijv. rifampicine en barbituraten) of remmen (bijv. cimetidine, ketoconazol, fluoxetine, haloperidol, verapamil,

erythromycine, clarithromycine, telithromycine) dienen van nabij opgevolgd te worden tijdens de gelijktijdige behandeling met carvedilol aangezien serum carvedilol concentraties verminderd kunnen worden door de enzyminductoren en vermeerderd door de enzymremmers.

#### Ciclosporine

Twee studies bij patiënten die een nier- of harttransplantatie hadden ondergaan en die orale ciclosporine kregen, toonden een toename aan van de ciclosporineplasmaconcentraties na het instellen van een behandeling met carvedilol. Bij ongeveer 30% van de patiënten moest de dosis van ciclosporine verlaagd worden om de ciclosporineconcentraties binnen het therapeutische bereik te houden, terwijl voor de rest geen aanpassing nodig was. Gemiddeld werd de dosis van ciclosporine bij deze patiënten met ongeveer 20 % verminderd. Gezien de brede variabiliteit in de vereiste dosisaanpassing tussen personen wordt aanbevolen de ciclosporineconcentraties nauw op te volgen na de start van de carvedilolbehandeling en de dosis van ciclosporine waar nodig aan te passen.

#### Antiarritmica

Nauw toezicht dient plaats te vinden in geval van gelijktijdige toediening van carvedilol en amiodaron (oraal) of klasse I-antiarritmica. Bradycardie, hartstilstand en ventriculaire fibrillatie werden gerapporteerd kort na het begin van de behandeling met een bètablokker bij patiënten die amiodaron kregen. In geval van een gelijktijdige intraveneuze behandeling met Ia- of Ic-antiarritmica bestaat het risico op hartfalen.

#### Amiodaron

Bij patiënten met hartfalen verminderde amiodaron de klaring van S-carvedilol, waarschijnlijk door remming van CYP2C9. De gemiddelde plasmaconcentratie van R-carvedilol was niet veranderd. Bijgevolg bestaat er een potentieel risico op een verhoogde  $\beta$ -blokkade veroorzaakt door een stijging van de plasmaconcentratie van S-carvedilol.

#### Fluoxetine

In een gerandomiseerde, cross-over studie bij 10 patiënten met hartfalen resulteerde de gelijktijdige toediening van fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, in een stereoselectieve remming van het carvedilolmetabolisme met een toename van de gemiddelde AUC van het R(+) enantiomeer met 77 %. Tussen de behandelde groepen werd echter geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag waargenomen.

### **Farmacodynamische interacties**

#### Insuline of orale hypoglykemiërende middelen

Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale diabetische geneesmiddelen kan worden versterkt. Symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd of verzwakt worden (vooral tachycardie). Bij diabetici is de inname van insuline of orale hypoglykemische middelen en een regelmatige controle van het bloedglucosegehalte noodzakelijk.

#### Centraal werkende antihypertensiva of MAO-inhibitoren

Gelijktijdige behandeling met reserpine, guanethidine, methyldopa, guanfacine en monoaminoxidaseremmers (zoals moclobemide of fenelzine, met uitzondering van MAO-B-remmers) kan leiden tot bijkomende hypotensie en/of ernstige bradycardie. Het verdient aanbeveling de vitale functies te controleren.

#### Digoxine

Het gecombineerde gebruik van bètablokkers en digoxine kan resulteren in een bijkomende verlenging van de atrioventriculaire (AV) geleidingstijd.

#### Verapamil, diltiazem, amiodaron of andere antiarritmica

In combinatie met carvedilol kan het risico van AV-geleidingsstoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

#### Clonidine

Gelijktijdige toediening van clonidine met middelen met bètablokkerende eigenschappen kan bloeddruk- en hartslagverlagende effecten versterken. Wanneer de gelijktijdige behandeling met middelen met bètablokkerende eigenschappen en clonidine gestaakt wordt, dan zou het bètablokkerende middel eerst moeten worden stopgezet. Clonidine behandeling kan dan verder worden stopgezet enkele dagen nadien door geleidelijk de dosering te verlagen.

#### Calciumkanaalblokkers

Er werden geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische problematiek) vastgesteld wanneer carvedilol gelijktijdig wordt toegediend met diltiazem. Indien carvedilol oraal dient te worden toegediend met calciumkanaalblokkers van het verapamil- of het diltiazemtype, is het, net zoals met andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, aanbevolen het ecg en de bloeddruk op te volgen (zie rubriek 4.4).

#### Dihydropyridines

De toediening van dihydropyridines (zoals amlodipine, felodipine of nifedipine) en carvedilol dient te gebeuren onder nauw toezicht aangezien hartfalen en ernstige hypotensie gerapporteerd werden.

#### Andere bloeddrukverlagende middelen

Carvedilol kan de effecten van andere gelijktijdig toegediende antihypertensiva (bijv. alfa<sub>1</sub>-receptorantagonisten) en geneesmiddelen met antihypertensieve bijwerkingen zoals barbituraten, fenothiazines, tricyclische antidepressiva, vasodilaterende middelen en alcohol versterken of kan hypotensie als deel van hun profiel van bijwerkingen hebben.

#### Anesthetica

Tijdens anesthesie dient er zorgvuldig aandacht besteed te worden aan de synergistische negatieve inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol en anesthetica (zie rubriek 4.4).

#### NSAID's, oestrogenen en corticosteroiden

Het antihypertensieve effect van carvedilol is verminderd wegens de water- en natriumretentie.

#### Sympathicomimetica met werking van alfamimetica en bètamimetica

Risico op hypertensie en excessieve bradycardie.

#### Bèta-agonist bronchodilatoren

Niet-cardioselectieve bètablokkers neutraliseren de bronchusverwijdende effecten van bèta-agonist bronchodilatoren. Het is aanbevolen de patiënten zorgvuldig te controleren.

#### Ergotamine

Vasoconstrictie verhoogd.

#### Neuromusculaire blokkerende stoffen

Verhoogde neuromusculaire blok.

#### Nitraten

Verhoogde hypotensieve effecten.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is niet voldoende klinische ervaring met carvedilol bij zwangere vrouwen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar uit dierenonderzoeken m.b.t. gevolgen voor zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is ongekend.

Carvedilol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.



Bètablokkers verminderen de placentaperfusie, wat kan leiden tot de intra-uteriene dood van de foetus, een miskraam of vroegtijdige geboorte. Verder kunnen ongewenste effecten optreden (met name hypoglykemie, bradycardie, respiratoire depressie en hypothermie) bij de foetus en de pasgeborene. De pasgeborene heeft een verhoogd risico op hart- en longcomplicaties tijdens de postnatale periode. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen substantieel bewijs van teratogeniciteit met carvedilol aangetoond. De behandeling moet 2 tot 3 dagen vóór de verwachte geboorte worden gestaakt. Indien dit niet mogelijk is, moet de pasgeborene gedurende de eerste 2 tot 3 dagen na de geboorte worden gecontroleerd.

#### Borstvoeding

Dierenstudies hebben aangetoond dat carvedilol of zijn metaboliëten uitgescheiden worden via de moedermelk. Het is niet gekend of carvedilol wordt uitgescheiden via de moedermelk. Borstvoeding wordt daarom niet aanbevolen tijdens de toediening van carvedilol.

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

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd m.b.t. de effecten van carvedilol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Omwille van individueel variabele reacties (bijv. duizeligheid, vermoeidheid), kan de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen, of het werken zonder sterke ondersteuning beschadigd worden. Dit geldt voornamelijk in het begin van de behandeling, na het verhogen van de dosis, bij het veranderen van producten, en in combinatie met alcohol.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Overzicht van het veiligheidsprofiel

De frequentie van bijwerkingen is niet dosisgerelateerd, met uitzondering van duizeligheid, abnormaal zicht en bradycardie.

##### Lijst van bijwerkingen in tabel

Het risico op de meeste bijwerkingen dat in verband wordt gebracht met carvedilol is hetzelfde voor alle indicaties.

Uitzonderingen worden beschreven in subsectie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

In deze rubriek zijn de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Bronchitis, pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie			
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Anemie		Trombocytopenie	Leukopenie
<b>Immuun-</b>					Hyper-

<b>stysteem- aandoeningen</b>					sensitiviteit (allergische reacties)
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Gewichtstoena me, hypercholester olemie, beschadigde bloedglucoseco ntrole (hyper- glykemie, hypoglykemie) bij patiënten met reeds bestaande diabetes			
<b>Psychische stoornissen</b>		Depressie, depressieve stemming	Slaap- stoornissen		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid, hoofdpijn		Presyncope, syncope, paresthesie		
<b>Oogaandoeningen</b>		Visuele beschadiging, verminderde traanproductie (droge ogen), oogirritatie			
<b>Hartaandoeningen</b>	Hartfalen	Bradycardie, oedeem, hypervolemie, vochtophopping	Atrioventricula ir blok, angina pectoris		
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>	Hypotensie	Orthostatische hypotensie, verstoring van de perifere circulatie (koude handen en voeten, Perifere vasculaire ziekte, verslechtering van claudicatio intermittens en het fenomeen van Raynaud)			
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Dyspneu, pulmonair oedeem, astma bij patiënten met deze ziekte		Neus- verstopping	
<b>Maagdarm-stelsel- aandoeningen</b>		Misselijkheid, diarree,			

		braken, dyspepsie, buikpijn			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					Verhoogde alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST) en gammaglutamyltransferase (GGT)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Huidreacties (bijv. allergische exantheema, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriatische en lichen planus achtige huidlaesies), alopecie		Ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)
<b>Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Pijn in de ledematen			
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Nierfalen en nierfunctie afwijkingen bij patiënten met diffuse vasculaire ziekte en/of onderliggende nierinsufficiëntie, micturitiestoornissen			Urinaire incontinentie bij vrouwen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Erectiele dysfunctie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie (vermoeidheid)	Pijn			

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Duizeligheid, flauwvallen, hoofdpijn en asthenie zijn meestal lichte bijwerkingen en lijken vooral op te treden in het begin van de behandeling.

Bij patiënten met congestief hartfalen kan het hartfalen verergeren en kan er vochtophopping optreden tijdens de titratie van de carvediloldosis (zie rubriek 4.4).

Hartfalen is een vaak vastgestelde bijwerking zowel bij patiënten die behandeld worden met placebo als patiënten die behandeld worden met carvedilol (respectievelijk 14.5% en 15.4%, bij patiënten met linker ventriculaire disfunctie na een acuut myocardiaal infarct).

Omkeerbare verslechtering van de nierfunctie werd vastgesteld met carvedilol behandeling bij patiënten met chronisch hartfalen die een lage bloeddruk, ischemische hartziekte en diffuse vasculaire ziekte en/of onderliggende nierinsufficiëntie hebben (zie rubriek 4.4).

Als een klasse kunnen bèta-adrenergische receptorblokkers ervoor zorgen dat latente diabetes manifest wordt, dat manifeste diabetes verergert, en dat bloedglucose counterregulatie verhinderd wordt.

Carvedilol kan incontinentie bij vrouwen veroorzaken, die verdwijnt wanneer de medicatie wordt stopgezet.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Overdosering kan ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock en hartstilstand veroorzaken. Verder kunnen ook ademhalingsstoornissen, bronchospasmen, braken, afgenomen bewustzijnsniveau en convulsies optreden.

#### Behandeling

Naast de normale behandeling dienen de vitale functies van de patiënt gecontroleerd te worden en, indien noodzakelijk, behandeld te worden op een “intensive care”-afdeling.

Atropine kan gebruikt worden voor de behandeling van ernstige bradycardie, terwijl intraveneuze glucagon of sympathomimetica (dobutamine, isoprenaline) aanbevolen wordt om ventriculaire functie te ondersteunen. Indien het positief inotrope effect wordt vereist, zouden fosfodiesterase-inhibitoren (PDE) overwogen moeten worden. Indien perifere vasodilatatie het intoxicatieprofiel domineert, dan zou norfenefrine of noradrenaline moeten toegediend worden met voortdurende controle van de circulatie. In het geval van geneesmiddelresistente bradycardie zou pacemaker behandeling moeten worden gestart.

Voor de behandeling van bronchospasmen dienen  $\beta$ -sympathicomimetica (via inhalatie of intraveneus) of aminofylline intraveneus toegediend te worden aan de patiënt aan de hand van trage injectie of infusie. Indien de patiënt last heeft van convulsies, kan diazepam of clonazepam met een langzame intraveneuze injectie toegediend worden.

In geval van ernstige overdosering, waarbij de patiënt in shock is, dienen de ondersteunende maatregelen lang genoeg volgehouden te worden, met name tot de toestand van de patiënt werd gestabiliseerd, omdat de eliminatie en herverdeling van carvedilol waarschijnlijk langzamer zullen verlopen dan normaal.

Carvedilol wordt in hoge mate aan eiwit gebonden. Daarom kan het niet door middel van dialyse worden geëlimineerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Carvedilol is een vasodilaterende, niet-selectieve bètablokker met antioxiderende eigenschappen. Het is aangetoond dat de vasodilatatie voornamelijk tot stand gebracht wordt door selectieve  $\alpha_1$ -receptor blokkade. De door carvedilol veroorzaakte vasodilatatie vermindert de perifere weerstand en  $\beta$ -blokkade beïnvloedt het renineangiotensinesysteem. De renineactiviteit van het plasma is afgenomen en vochtophoping is zeldzaam.

Carvedilol bezit uit zichzelf geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA). Het bezit, net als propranolol, membraanstabilerende eigenschappen.

Carvedilol is een racemaat dat bestaat uit twee stereo-isomeren. Uit diermodellen is gebleken dat beide enantiomeren een blokkerend effect hebben op  $\alpha$ -adrenerge receptoren. De niet-selectieve blokkerende werking op adrenerge bèta<sub>1</sub>- en bèta<sub>2</sub>-receptoren wordt voornamelijk veroorzaakt door de S(-)-enantiomeer.

Carvedilol is een sterk antioxidant en absorbeert vrije zuurstofradicalen. De antioxiderende eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten werden aangetoond in dierexperimenten *in vitro* en *in vivo* alsmede in vele humane celtypen *in vitro*.

Klinische studies hebben aangetoond dat de door carvedilol veroorzaakte vasodilatatie en bètablokkade de volgende effecten hebben op patiënten: patiënten met hypertensie vertonen een verlaagde bloeddruk, terwijl de perifere weerstand niet is toegenomen, in tegenstelling tot geneesmiddelen met enkel bètablokkerende eigenschappen. De hartslagfrequentie is licht afgenomen. Niercirculatie en -werking blijven normaal, net als de perifere circulatie, zodat koude extremiteiten, een verschijnsel dat vaak voorkomt bij bètablokkers, zeldzaam is.

Tijdens langdurige behandeling van patiënten met angina pectoris reduceerde carvedilol myocardiale ischemie en verminderde het de pijn. Hemodynamisch onderzoek heeft aangetoond dat carvedilol zowel de voorbelasting als de nabelasting van de hartventrikels vermindert. Carvedilol heeft een heilzame werking op de hemodynamiek en de linkerventrieklejectiefractie en -grootte bij patiënten met linkerventriculaire dysfunctie of congestief hartfalen. Carvedilol verlaagt de mortaliteit en de noodzaak voor ziekenhuisbehandeling van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met hartfalen.

Carvedilol heeft geen ongunstig effect op het serumlipidenprofiel of op elektrolyten. De verhouding van HDL (high-density lipoproteins) tot LDL (low-density lipoproteins) blijft normaal.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemene beschrijving

De absolute biologische beschikbaarheid van carvedilol is ongeveer 25%. De piekplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer één uur. De verhouding tussen de dosis en de serumconcentratie is lineair. In langzame hydroxyleerders van debrisoquine wordt de plasmacarvedilolconcentratie zelfs 2 - 3 keer zo hoog dan in snelle hydroxyleerders van debrisoquine. Voedsel heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid, hoewel de piekplasmaconcentraties pas later worden bereikt. Carvedilol is een sterk lipofiele stof. Carvedilol wordt voor ongeveer 98 tot 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume bedraagt ongeveer 2 l/kg en is hoger bij patiënten met levercirrose. Het first-passmetabolisme na orale toediening bedraagt ongeveer 60 tot 75%; dieronderzoek heeft aangetoond dat enterohepatische circulatie van niet-gemetaboliseerd geneesmiddel plaatsvindt.

De eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol varieert van 6 - 10 uur. De plasmaklaring bedraagt 590 ml/min. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de gal. Carvedilol wordt voornamelijk uitgescheiden via de feces. Een klein gedeelte van het geneesmiddel wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden door de nieren.

Onderzoek bij dieren en mensen heeft aangetoond dat carvedilol in grote mate gemetaboliseerd wordt tot verscheidene metabolieten, die voornamelijk uitgescheiden worden in de gal. Carvedilol wordt gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk via aromatische ringoxidatie en glucuronidatie. Demethylatie en hydroxylatie van de fenolring leiden tot drie actieve metabolieten die  $\beta$ -receptorblokkerend werken. Preklinisch onderzoek geeft aan dat de 4'-hydroxyfenolmetabooliet een  $\beta$ -blokkerend effect heeft dat ongeveer 13 keer zo sterk is als dat van carvedilol. In vergelijking met carvedilol vertonen deze drie actieve metabolieten een zwakke vasodilaterende werking. Bij mensen zijn de concentraties van de metabolieten ongeveer 10 keer lager dan die van carvedilol. Twee van de hydroxycarbazolmetabolieten van carvedilol zijn zeer krachtige antioxidantia met een potentie van 30 – 80 maal deze van carvedilol.

#### Bijzondere populaties

De farmacokinetiek van carvedilol wordt beïnvloed door de leeftijd. Plasmaconcentraties van carvedilol zijn ongeveer 50% hoger bij oudere patiënten in vergelijking met jonge patiënten.

In een onderzoek bij patiënten met levercirrose was de biologische beschikbaarheid van carvedilol vier keer hoger, de maximale plasmaconcentraties vijf keer hoger en het distributievolume drie keer hoger dan bij gezonde proefpersonen.

Sommige patiënten met hypertensie die een matige (creatinineklaring 20 - 30 ml/min.) of ernstige (creatinineklaring < 20 ml/min.) verminderde werking van hun nieren hadden, vertoonden een plasmacarvedilolconcentratie die ongeveer 40 - 55% hoger was in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

De resultaten vertoonden echter een aanzienlijke variabiliteit.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij onderzoeken met ratten en muizen kon men bij doses van 75 mg/kg en 200 mg/kg (38 tot 100 maal de maximale dagelijkse dosis gebruikt bij mensen) geen carcinogene effecten van carvedilol aantonen.

In-vitro- en in-vivo-onderzoek bij zoogdieren of andere dieren heeft geen mutagene werking van carvedilol aangetoond.

Indien carvedilol in hoge doses werd toegediend aan zwangere ratten ( $\geq 200$  mg/kg komt overeen met  $\geq 100$  maal de maximale dagelijkse dosis gebruikt bij mensen) werden ongewenste effecten op de zwangerschap en vruchtbaarheid waargenomen. De foetale fysieke groei en ontwikkeling waren vertraagd bij doses van  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$  maal de maximale dagelijkse dosis gebruikt bij mensen). Embryotoxiciteit (toegenomen mortaliteit na embryonale implantatie) werd waargenomen, maar misvormingen werden niet gevonden bij ratten of konijnen bij doses van respectievelijk 200 mg/kg en 75 mg/kg (38 tot 100 maal de maximale dagelijkse dosis gebruikt bij mensen).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Lactosemonohydraat  
Povidon K25  
Crospovidon  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Al/Al-blisterverpakking

*Verpakkingsgrootten:*

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1.000 tabletten of 5x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1, 120x1, 150x1, 200x1, 250x1, 300x1, 400x1, 500x1, 1000x1 tabletten (eenheidsdosis)

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1.000 tabletten of 5x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 32x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1, 150x1, 200x1, 250x1, 300x1, 400x1, 500x1, 1000x1 tabletten (eenheidsdosis)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Carvedilol EG 6,25 mg tabletten: BE260531

Carvedilol EG 25 mg tabletten: BE260583

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2002

Datum van laatste verlenging: 23 september 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2020