

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Teva 6,25 mg tabletten
Carvedilol Teva 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 6,25 of 25 mg carvedilol.
Hulpstof(fen) met bekend effect:
6,25 mg en 25 mg: Elke tablet bevat ook 86,25 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

6,25 mg: lichtgele tot gele, ronde, vlakke tablet. Breuklijn aan de ene zijde en met een inscriptie "CVL" bovenaan en "T2" onderaan aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

25 mg: witte tot gebroken witte, ronde, vlakke tablet. Breuklijn aan de ene zijde en met een inscriptie "CVL" bovenaan en "T4" onderaan aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.
Chronische stabiele angina pectoris.
Aanvullende behandeling van matig tot ernstig stabiel chronisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Essentiële hypertensie

Carvedilol kan worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie, als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva, vooral thiazidediuretica. Het is aanbevolen éénmaal daags te doseren, echter de aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 25 mg en de aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 50 mg.

Volwassenen

De aanbevolen startdosis is 12,5 mg éénmaal daags gedurende de eerste twee dagen. Vervolgens wordt de behandeling voortgezet met 25 mg/dag.

Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van twee weken of langer.

Ouderen

De aanbevolen startdosis bij hypertensie is 12,5 mg éénmaal daags, wat ook voldoende kan zijn bij een gecontinueerde behandeling. Indien de therapeutische respons bij deze dosering onvoldoende is, kan de dosis geleidelijk verder worden verhoogd met tussenpozen van twee weken of langer.

Chronische stabiele angina pectoris.

Een dosering tweemaal per dag is aangewezen.

Volwassenen

De startdosis is 12,5 mg tweemaal daags gedurende de eerste twee dagen. Vervolgens wordt de behandeling voortgezet met 25 mg tweemaal per dag. Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van twee weken of langer. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 100 mg in twee giften.

Ouderen

De aanbevolen startdosis is tweemaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met tweemaal daags 25 mg per dag, wat de aanbevolen maximale dagelijkse dosis is.

Hartfalen

Behandeling van matig tot ernstig hartfalen als aanvulling op conventionele basistherapie met diuretica, ACE-remmers, digitalis en/of vasodilatoren. De patiënt moet klinisch stabiel zijn (geen verandering in de NYHA-klasse, geen hospitalisatie als gevolg van hartfalen) en de basistherapie dient, de laatste 4 weken voorafgaand aan de behandeling, gestabiliseerd te zijn. Bovendien dient de patiënt een gereduceerde linker ventrikel ejectiefraction te hebben en de hartfrequentie moet > 50 slagen per minuut zijn en de systolische bloeddruk > 85 mm Hg (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties)

De aanvangsdosis is tweemaal daags 3,125 mg gedurende twee weken. Als deze dosering goed wordt verdragen kan de hoeveelheid carvedilol verhoogd worden met tussenpozen van twee weken of langer, eerst tot tweemaal daags 6,25 mg, dan tweemaal daags 12,5 mg gevolgd met tweemaal daags 25 mg. Aanbevolen wordt de dosis te verhogen tot het hoogste niveau dat door de patiënt wordt verdragen.

De aanbevolen maximale dosis is tweemaal daags 25 mg bij patiënten die minder dan 85 kg wegen, en tweemaal daags 50 mg bij patiënten die meer dan 85 kg wegen op voorwaarde dat het hartfalen niet ernstig is. Het verhogen van de dosering naar tweemaal daags 50 mg dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd en de patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Er kan een voorbijgaande verergering van de symptomen van hartfalen ontstaan aan het begin van de behandeling of als gevolg van verhoging van de dosering, vooral bij patiënten met ernstig hartfalen en/of patiënten die onder behandeling zijn van hoge dosering diuretica. Dit is doorgaans geen reden om de behandeling te staken, maar de dosering dient niet te worden verhoogd. De patiënt dient na het starten van de behandeling of verhogen van de dosering, gecontroleerd te worden door een arts/cardioloog.

Voorafgaande aan elke verhoging van de dosis dient onderzocht te worden of er mogelijk symptomen zijn van een verslechtering van hartfalen of symptomen van excessieve vasodilatatie (bijv. nierfunctie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartsnelheid en hartritme). Verslechtering van hartfalen of vochtretentie wordt behandeld door de dosis diuretica te verhogen en de dosis carvedilol mag niet verhoogd worden totdat de patiënt stabiel is. Als bradycardie optreedt of in geval van verlenging van AV-geleiding, dient allereerst het

niveau van digoxine te worden gecontroleerd. Soms kan het nodig zijn de dosis carvedilol te verlagen of de behandeling tijdelijk geheel te onderbreken. Zelfs in deze gevallen kan de behandeling met carvedilol vaak met succes worden voortgezet.

Nierfunctie, trombocyten en glucose (in geval van NIDDM en/of IDDM) moeten regelmatig gecontroleerd worden gedurende de dosistitratie. Desalniettemin, na dosis titratie mag de frequentie van de monitoring verminderd worden.

Als de behandeling met carvedilol langer dan twee weken wordt onderbroken, dient opnieuw met 3,125 mg tweemaal daags te worden begonnen en kan de dosis geleidelijk worden verhoogd zoals hierboven beschreven.

Nierfunctiestoornissen

De dosering dient voor iedere patiënt individueel te worden vastgesteld maar op basis van farmacokinetische parameters is er geen bewijs dat doseringsaanpassing van carvedilol nodig is bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Matige leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering kan nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende informatie over de werkzaamheid en veiligheid van carvedilol.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de effecten van carvedilol en dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Zoals bij andere bètablokkers en vooral bij coronaire patiënten, dient het afbouwen van carvedilol geleidelijk te gebeuren (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten dienen met voldoende vloeistof te worden ingenomen. De tabletten hoeven niet tijdens de maaltijd ingenomen te worden. Maar hartpatiënten wordt aangeraden carvedilol met wat voedsel in te nemen, zodat de absorptie langzamer is en de kans op orthostatische hypotensie verminderd wordt.

4.3 Contra-indicaties

- Hartfalen uit klasse IV van de NYHA vereist intraveneuze inotrope behandeling.
- Klinisch manifeste leverfunctiestoornis.
- Voorgeschiedenis van bronchospasmen of astma
- Tweede- of derdegraads AV-block (tenzij een permanente pacemaker geplaatst is).
- Ernstige bradycardie (< 50 slagen per minuut)
- Sick-sinus syndroom (inclusief sino-atriaal block)
- Cardiogene shock
- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 85 mm Hg)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen bij patiënten met congestief hartfalen.

Bij patiënten die lijden aan chronisch hartfalen, dient Carvedilol hoofdzakelijk te worden toegediend in combinatie met diuretica, ACE-remmers, digitalis en/of vasodilaterende middelen. De therapie dient te starten onder de supervisie van een verantwoordelijke arts. De therapie dient alleen te starten, als de patiënt ten minste 4 weken stabiel is ingesteld op de conventionele basistherapie. Patiënten met ernstig hartfalen, zout en volume tekort, ouderen of patiënten met een lage basis bloeddruk dienen ongeveer 2 uur gecontroleerd te worden na de eerste dosering of na het verhogen van de dosering, omdat hypotensie kan optreden. Hypotensie als gevolg van excessieve vasodilatatie wordt aanvankelijk behandeld door het verlagen van de dosis diureticum. Als de symptomen blijven bestaan kan de dosis van de eventueel gebruikte ACE-remmer worden verlaagd. Bij het starten van de therapie of gedurende de titratie van Carvedilol kan het hartfalen verergeren of kan vochtretentie voorkomen. In deze gevallen dient de dosering van de diuretica te worden verhoogd en dient de dosering van carvedilol niet verder verhoogd te worden totdat klinische stabiliteit bereikt is. Het kan af en toe noodzakelijk zijn om de dosis van carvedilol te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Bij patiënten met chronisch hartfalen die met digitalis worden behandeld, moet carvedilol met voorzichtigheid worden toegediend, omdat zowel digitalis als carvedilol de AV-geleidingstijd verlengt (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Nierfunctie bij congestief hartfalen

Tijdens behandeling met carvedilol bij patiënten met hartfalen en een lage bloeddruk (systolische bloeddruk < 100 mm Hg), ischemische hartziekte, en diffuse vasculaire aandoening, en/of onderliggende nierinsufficiëntie werd een reversibele verslechtering van de nierfunctie waargenomen. Bij patiënten met hartfalen met deze risicofactoren dient tijdens het titreren van de dosis van carvedilol de nierfunctie gecontroleerd te worden. Als de nierfunctie significant verslechtert, dient de dosis carvedilol te worden verlaagd of de therapie te worden onderbroken.

Linkerventrikel disfunctie na een acuut myocardinfarct

Voordat de behandeling met carvedilol wordt gestart, moet de patiënt klinisch stabiel zijn en gedurende ten minste de voorafgaande 48 uur een ACE-remmer gekregen hebben en de dosis van de ACE-remmer moet gedurende ten minste de voorafgaande 24 uur stabiel geweest zijn.

Chronische obstructieve pulmonale ziekte

Patiënten met een chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) die hiervoor geen orale of inhalatiemiddelen gebruiken mogen geen carvedilol gebruiken, tenzij – met voorzichtigheid – de verwachte verbetering opweegt tegen de mogelijke risico's bij gebruik. Bij patiënten met neiging tot bronchospasmen, kan respiratoire distress optreden als gevolg van een mogelijke toename van de luchtwegweerstand. Als deze patiënten carvedilol krijgen dienen ze zorgvuldig gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling en tijdens het instellen van de dosis. De dosis dient verlaagd te worden als de patiënt tijdens de behandeling tekenen vertoont van bronchospasmen.

Diabetes

Carvedilol kan de vroegtijdige tekens en symptomen van acute hypoglycemie maskeren of verzwakken. Het gebruik van carvedilol bij patiënten met hartfalen en diabetes kan soms leiden tot een verslechtering van de controle van de glucosespiegel. Daarom is zorgvuldige opvolging nodig van diabetici die carvedilol gebruiken; de glucosespiegel dient geregeld gemeten te worden, vooral tijdens titratie van de dosis, en wanneer nodig dient de antidiabetische medicatie aangepast te worden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Ook na een lange periode van vasten moet de glucosespiegel zorgvuldig gecontroleerd worden.

Thyrotoxicose

Carvedilol kan symptomen van acute thyrotoxicose maskeren.

Bradycardie

Carvedilol kan bradycardie veroorzaken. Als de polsslag tot onder de 55 slagen per minuut daalt dient de dosis carvedilol verlaagd te worden.

Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten

Als carvedilol tegelijk met calciumantagonisten zoals verapamil en diltiazem wordt gebruikt, of met andere antiaritmica, in het bijzonder amiodaron, dienen de bloeddruk en het ECG van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden. Gelijktijdige intraveneuze toediening dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Cimetidine dient alleen met voorzichtigheid tegelijkertijd te worden voorgeschreven, aangezien de effecten van carvedilol kunnen toenemen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Contactlenzen

Dragers van contactlenzen dienen ingelicht te worden over het mogelijk optreden van een verminderde traanvochtproductie.

Overgevoeligheid

Men dient voorzichtig te zijn bij het toedienen van carvedilol aan patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties en bij patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan, aangezien bètablokkers zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van de anafylactische reacties kunnen vergroten.

Psoriasis

Zorgvuldigheid is geboden als bètablokkers worden voorgeschreven aan patiënten met psoriasis, aangezien de huidreacties kunnen verergeren. Dergelijke patiënten mogen carvedilol alleen innemen na afweging van de risico's en de voordelen.

Perifere vasculaire ziekten en syndroom van Raynaud

Carvedilol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met perifere vasculaire ziekten, aangezien bètablokkers de symptomen van deze ziekten kunnen verergeren. Hetzelfde geldt voor patiënten met het syndroom van Raynaud, aangezien er een verergering van de symptomen kan zijn.

Patiënten waarvan bekend is dat ze debrisoquine slecht metaboliseren, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens het instellen van de behandeling (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Aangezien er beperkte klinische ervaring is, dient carvedilol niet gebruikt te worden bij patiënten met labiele of secundaire hypertensie, orthostase, acute inflammatoire hartziekte, hemodynamisch relevante obstructie van de hartkleppen of van het outflow kanaal, laatste fase van een perifere arteriële aandoening, gelijktijdige behandeling met een α -₁ receptor antagonist of α -₂ receptor agonist.

Feochromocytoom

Bij patiënten met feochromocytoom moet een initiële therapie met alfablokkers gestart worden alvorens een bètablokker te gebruiken. Ondanks het feit dat carvedilol zorgt voor alfa- en bètablokkade, beschikt men over onvoldoende ervaring bij deze ziekte, voorzichtigheid is daarom aangeraden bij deze patiënten.

Vanwege zijn negatieve dromotrope werking, dient carvedilol met voorzichtigheid te worden gegeven bij patiënten met een eerstegraads hartblok.

Prinzmetal angina

Geneesmiddelen met een niet-selectieve bètablokkerende werking kunnen borstpijn uitlokken bij patiënten met Prinzmetal angina. Er bestaat geen klinische ervaring met het gebruik van carvedilol bij deze patiënten, hoewel de alfablokkerende werking van carvedilol dergelijke symptomen kan voorkomen. Voorzichtigheid is echter vereist bij de toediening van carvedilol aan patiënten bij wie Prinzmetal angina vermoed wordt.

Anesthesie en grote chirurgische ingrepen

Bètablokkers verminderen het risico van aritmieën bij anesthetica, het risico van hypotensie kan echter ook worden verhoogd. Voorzichtigheid is bijgevolg vereist bij patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergaan, omwille van de synergetische negatieve inotrope effecten van carvedilol en anesthetica. Meer recente studies suggereren echter een voordeel van bètablokkers in de preventie van perioperatieve hartmorbiditeit en reductie van de incidentie van cardiovasculaire complicaties.

Ontwenningssyndroom

Net als bij andere bètablokkers dient het gebruik van carvedilol niet abrupt gestaakt te worden. Dit geldt vooral voor patiënten met ischemische hartziekte. De behandeling met carvedilol dient geleidelijk binnen twee weken te worden afgebouwd, bijvoorbeeld door elke drie dagen de dagelijkse dosis te halveren. Wanneer nodig, dient tegelijkertijd gestart te worden met vervangingstherapie om exacerbatie van angina pectoris te voorkomen.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet 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. Bijgevolg kan de biologische beschikbaarheid van middelen die getransporteerd worden door P-glycoproteïne verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van carvedilol. Bovendien kan de biologische beschikbaarheid van carvedilol gewijzigd zijn door inductoren of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers als inductoren van CYP2D6 en CYP2C9 kunnen het systemisch en/of presystemisch metabolisme van carvedilol beïnvloeden op stereoselectieve wijze, wat leidt tot verhoogde of verlaagde

plasmaconcentraties van R- en S-carvedilol. Enkele voorbeelden die waargenomen werden bij patiënten of bij gezonde personen, worden hieronder vermeld maar de lijst is niet volledig.

Digoxine

Er werd een verhoging van de 'steady-state' digoxineconcentraties met ongeveer 15 % en van digitoxine met ongeveer 13 % waargenomen bij hypertensiepatiënten in verband met het gelijktijdig gebruik van carvedilol en digoxine. Zowel digoxine als carvedilol vertragen de AV-geleiding. Verhoogde controle van de plasmaconcentratie van digoxine wordt aanbevolen wanneer een behandeling met carvedilol wordt gestart, gestaakt of aangepast.

Rifampicine.

In een studie bij 12 gezonde personen verlaagde de toediening van rifampicine de plasmaspiegels van carvedilol met ongeveer 70%, meest waarschijnlijk door de inductie van P-glycoproteïne, die leidt tot een verminderde intestinale absorptie van carvedilol.

Ciclosporine.

Twee studies bij patiënten die een nier- of harttransplantatie ondergingen en die oraal ciclosporine kregen, toonden een stijging van de plasmaconcentraties van ciclosporine na aanvang van een behandeling met carvedilol. Bij ongeveer 30% van de patiënten moest de dosis van ciclosporine verlaagd worden om de concentraties van ciclosporine binnen het therapeutisch interval te houden, terwijl er bij de overige patiënten geen aanpassing nodig was. De dosis van ciclosporine werd gemiddeld met ongeveer 20% verlaagd bij deze patiënten. Omwille van de grote interindividuele variabiliteit in de vereiste dosisaanpassing, wordt het aanbevolen om de concentraties van ciclosporine strikt te controleren na aanvang van de behandeling met carvedilol en om de dosis van ciclosporine indien nodig aan te passen.

Amiodaron:

Bij patiënten met hartfalen verlaagde amiodaron de klaring van S-carvedilol, waarschijnlijk door remming van CYP2C9. De gemiddelde plasmaconcentratie van R-carvedilol bleef onveranderd. Bijgevolg is er een potentieel risico van verhoogde \checkmark -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 sterke remmer van CYP2D6, in stereoselectieve remming van het metabolisme van carvedilol, met een verhoging van de gemiddelde AUC van de R(+) enantiomeer met 77%. Er werd echter geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartfrequentie waargenomen tussen de behandelgroepen.

Cimetidine

Cimetidine verhoogde de AUC met ongeveer 30% maar veroorzaakte geen verandering van de C_{max}. Voorzichtigheid kan vereist zijn bij patiënten die remmers van mixed function oxidasen bijv. cimetidine krijgen, aangezien de serumspiegels van carvedilol verhoogd kunnen zijn. Op basis van het relatief gering effect van cimetidine op de carvedilol serumspiegels, is de kans op een klinisch significante interactie echter minimaal.

Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen die depletie van catecholamine veroorzaken. Gelijktijdig gebruik met reserpine, guanethidine, methyldopa, guanfacine en monoamino-oxidaseremmers kan leiden tot bijkomende verlaging van de hartfrequentie. De patiënten moeten strikt gecontroleerd worden op tekens van hypotensie en/of ernstige bradycardie.

Dihydropyridinen.

De toediening van dihydropyridinen en carvedilol dient onder streng toezicht te gebeuren, omdat hartfalen en ernstige hypotensie zijn gerapporteerd.

Nitraten.

Toenemende hypotensieve effecten.

Andere antihypertensiva.

Carvedilol kan de effecten versterken van andere, tegelijk toegediende antihypertensiva (bijv. alfa-₁-receptorantagonisten) en geneesmiddelen met antihypertensieve bijwerkingen zoals barbituraten, fenothiazine, tricyclische antidepressiva, vasodilaterende middelen en alcohol.

Clonidine.

De gelijktijdige toediening van clonidine met geneesmiddelen met bètablokkerende eigenschappen kan de bloeddruk- en hartfrequentieverlagende effecten versterken. Als een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met bètablokkerende eigenschappen en clonidine moet stopgezet worden, moet de bètablokker eerst stopgezet worden. De behandeling met clonidine kan dan enkele dagen later stopgezet worden door de dosering geleidelijk te verlagen.

Calciumantagonisten en andere anti-aritmica: (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Er werden geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische complicaties) gemeld, als oraal carvedilol en oraal diltiazem, verapamil en/of amiodaron gelijktijdig werden toegediend. Zoals bij andere bètablokkers moeten het ECG en de bloeddruk strikt gecontroleerd worden bij de gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals verapamil en diltiazem omwille van het risico op een AV-geleidingsstoornis of het risico op hartfalen (synergetisch effect). Strikte controle moet uitgevoerd worden in geval van gelijktijdige toediening van carvedilol, en amiodaron (oraal) of klasse I anti-aritmica. Bij patiënten die amiodaron kregen, werden bradycardie, hartstilstand, en ventriculaire fibrillatie gemeld kort na het begin van een behandeling met bètablokkers. Er bestaat een risico op hartfalen in geval van gelijktijdige intraveneuze behandeling met klasse Ia of Ic anti-aritmica.

Antidiabetica inclusief insuline.

Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale antidiabetica kan worden versterkt. De tekens van hypoglycemie kunnen gemaskeerd of verzwakt zijn (in het bijzonder tachycardie). Bij patiënten die insuline of orale hypoglycemiërende middelen gebruiken, is een regelmatige controle van de bloedglucosespiegels noodzakelijk.

Anesthetica

Nauwgezette monitoring van de vitale tekenen wordt aanbevolen tijdens anesthesie omwille van de synergetische negatieve inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol en anesthetica (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

NSAID's, oestrogenen en corticosteroiden.

Het antihypertensieve effect van carvedilol wordt verlaagd als gevolg van water en natriumretentie. Het gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en bèta-adrenerge blokkers kan resulteren in een verhoogde bloeddruk en een verminderde bloeddrukcontrole.

Sympathomimetica met alfa-mimetica en bèta-mimetica effecten.

Risico op hypertensie en excessieve bradycardie. Niet-cardioselectieve bètablokkers neutraliseren de bronchodilaterende effecten van bèta-agonist bronchodilatoren. Nauwgezette monitoring van de patiënten wordt aanbevolen.

Ergotamine.

Toegenomen vasoconstrictie.

Neuromusculaire blokkers.

Toegenomen neuromusculair block.

Tijdens anesthesie moet nauwgezet aandacht besteed worden aan de synergetische negatieve inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol en anesthetica.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende klinische ervaring met carvedilol bij zwangere vrouwen.

Het gebruik van carvedilol wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, tenzij het potentieel voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentieel risico voor de foetus/pasgeborene. Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies met betrekking tot de effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentieel risico voor de mens is onbekend.

Bètablokkers verminderen de doorbloeding van de placenta, wat kan leiden tot foetale dood in de baarmoeder en onvoldragen en voortijdige geboorten. Bovendien kunnen bijwerkingen (vooral hypoglycemie, bradycardie, respiratoire depressie en hypothermie) voorkomen bij foetus en pasgeborene. Er kan een verhoogd risico zijn op hart- en longcomplicaties bij de neonatus in de postnatale periode. In dierstudies met carvedilol werd geen doorslaggevend bewijs van teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

De behandeling dient 2-3 dagen voor de verwachte bevalling gestopt te worden. Als dit niet mogelijk is dient de pasgeborene de eerste 2-3 dagen geobserveerd te worden.

Borstvoeding

Carvedilol is lipofiel en volgens de resultaten van studies bij dieren met lactatie wordt carvedilol en diens metabolieten in de moedermelk uitgescheiden. Het is onbekend of carvedilol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens, daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen bij moeders die carvedilol gebruiken.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van carvedilol op de bekwaamheid van patiënten om auto te rijden of machines te bedienen. Omwille van individueel variabele reacties (bijv. duizeligheid, vermoeidheid) kan de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen of arbeid te verrichten zonder

stabiele ondersteuning verminderd zijn. Dit geldt in het bijzonder in het begin van de behandeling, na dosisverhogingen, bij verandering van product en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

(b) Tabel met bijwerkingen

Het risico op de meeste bijwerkingen die gepaard gaan met carvedilol is vergelijkbaar voor alle indicaties. Uitzonderingen worden beschreven in subrubriek (c).

De frequentiecategorieën zijn:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$

Soms $\geq 1/1000$ en $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$

Zeer zelden $< 1/10.000$

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Bronchitis, pneumonie, bovenste luchtwegeninfectie, urineweginfectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Anemie

Zelden: Trombocytopenie

Zeer zelden: Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Overgevoeligheid (allergische reactie)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Gewichtstoename, hypercholesterolemie, verstoorde bloedglucosecontrole (hyperglycemie, hypoglycemie) bij patiënten met vooraf bestaande diabetes

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, depressieve stemming

Soms: Slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Duizeligheid, hoofdpijn

Soms: Presyncope, syncope, paresthesie

Oogaandoeningen

Vaak: Gezichtsstoornissen, verminderde traanvorming (droge ogen), oogirritatie

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Hartfalen

Vaak: Bradycardie, oedeem, hypervolemie, vochtophoping
Soms: Atrioventriculaire blok, angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Hypotensie

Vaak: Orthostatische hypotensie, perifere circulatiestoornissen (koude extremiteiten, perifere vaatziekte, verergering van claudicatio intermittens en syndroom van Reynaud)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspneu, longoedeem, astma bij gepredisponeerde patiënten

Zelden: Neuscongestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) en gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huidreacties (bijv. Allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis-achtige en lichen planus-achtige huidletsels), alopecia

Zeer zelden: Ernstige cutane bijwerkingen (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Pijn in de extremiteiten

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Nierfalen en nierfunctiestoornissen bij patiënten met diffuse vasculaire aandoeningen en/of onderliggende nierinsufficiëntie, mictiestoornissen

Zeer zelden: Urine-incontinentie bij vrouwen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Asthenie (vermoeidheid)

Vaak: Pijn

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Duizeligheid, syncope, hoofdpijn en asthenie zijn gewoonlijk mild van aard en komen vaker voor in het begin van de behandeling.

Bij patiënten met congestief hartfalen kunnen een verslechtering van hartfalen en vochtretentie optreden tijdens de geleidelijke dosisverhoging van carvedilol (zie rubriek 4.4).

Hartfalen is een vaak gemelde bijwerking zowel bij patiënten behandeld met placebo als bij patiënten behandeld met carvedilol (14,5% en 15,4% respectievelijk, bij patiënten met linkerventrikel disfunctie na een acuut myocardinfarct).

Een reversibele verslechtering van de nierfunctie werd waargenomen tijdens behandeling met carvedilol bij patiënten met chronisch hartfalen met een lage bloeddruk, ischemische hartziekte en een diffuse vasculaire aandoening en/of onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Als klasse kunnen bèta-adrenerge receptorblokkers ertoe leiden dat latente diabetes manifest wordt, manifeste diabetes verergert, en de tegenregulatie van bloedglucose wordt geremd.

Carvedilol kan incontinentie veroorzaken bij vrouwen; dit verdwijnt bij stopzetting van het geneesmiddel.

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekens.

Een overdosis kan ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock en hartstilstand veroorzaken. Er kunnen ook ademhalingsproblemen, bronchospasmen, braken, verminderd bewustzijn en convulsies ontstaan.

Behandeling.

In aanvulling op de algemene ondersteunende behandeling dienen op de intensive care afdeling de vitale functies gecontroleerd en zonodig gecorrigeerd te worden. Men kan de volgende ondersteunende maatregelen te nemen:

Atropine: 0,5-2 mg intraveneus (voor de behandeling van excessieve bradycardie)

Om de ventriculaire functie te ondersteunen, worden intraveneus glucagon of sympathicomimetica aanbevolen.

Glucagon: aanvankelijk 1-10 mg intraveneus, daarna wanneer nodig een langzame infusie van 2-5 mg/uur (om de cardiovasculaire functie te ondersteunen).

Sympathomimetica in overeenstemming met hun werkzaamheid en het gewicht van de patiënt: dobutamine, isoprenaline of adrenaline.

Als een positieve inotrope functie vereist is, moeten fosfodiësteraseremmers (PDE) overwogen worden.

Als een perifere vasodilatatie het belangrijkste symptoom van de overdosering is, moet de patiënt noradrenaline, norfenefrine of etilefrine krijgen. De bloedsomloop van de patiënt dient continu geobserveerd te worden.

Als de patiënt lijdt aan bradycardie die niet op farmacotherapie reageert dient een pacemaker gebruikt te worden. Voor de behandeling van bronchospasmen dienen bèta-sympathomimetica te worden

toegediend (als aerosol of, indien de aerosol onvoldoende effect oplevert, intraveneus), of aminofylline kan intraveneus toegediend worden via trage injectie of infusie. Als de patiënt convulsies heeft kan diazepam of clonazepam worden toegediend d.m.v. langzame intraveneuze injectie.

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

Belangrijk!

Bij een ernstige overdosis, als de patiënt in een shock verkeert, dient de ondersteunende behandeling voldoende lang te worden voortgezet d.w.z. totdat de toestand van de patiënt gestabiliseerd is aangezien de eliminatie en redistributie van carvedilol waarschijnlijk langer duren dan normaal. De duur van de behandeling met het tegengif hangt af van de ernst van de overdosis; de ondersteunende behandeling dient voortgezet te worden totdat de patiënt stabiel is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa- en bètablokkers.

ATC-code: C07A G02

Carvedilol is een vaatverwijdende, niet-selectieve bètablokker welke de perifere vaatweerstand verlaagt door alfa-1-receptorblokkade en renine-angiotensine onderdrukt door niet-selectieve bètablokkade. De plasmarenine-activiteit wordt verlaagd en vochtretentie komt zelden voor.

Carvedilol heeft geen intrinsieke sympathomimetische activiteit (ISA). Net als propranolol bezit het membraanstabiliserende eigenschappen.

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee stereo-isomeren. In dierproeven bleken beide enantiomeren alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen te hebben. Niet –selectieve beta₁- en beta₂-adrenoceptorblokkade wordt vooral aan de S(-) enantiomeer toegeschreven.

De antioxidatieve eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten zijn in *in vitro* en *in vivo* dierstudies aangetoond en *in vitro* voor een aantal humane celtypen.

Bij hypertensiepatiënten wordt een verlaging van de bloeddruk niet in verband gebracht met een gelijktijdige verhoging van de perifere weerstand, zoals wordt gezien bij zuivere bètablokkers. De hartslag is lichtelijk verminderd. Het slagvolume blijft gelijk. De renale doorbloeding en de nierfunctie blijven normaal, evenals de perifere doorbloeding, en daarom komen koude ledematen, die vaak optreden bij bètablokkers, zelden voor. Bij patiënten met hypertensie verhoogt carvedilol de plasmanorepinefrineconcentratie.

Bij een langdurige behandeling van patiënten met angina bleek carvedilol een anti-ischemisch effect te hebben en de pijn te verlichten. Hemodynamisch onderzoek heeft aangetoond dat carvedilol de ventriculaire preload en afterload vermindert. Bij patiënten met een functiestoornis van het linker ventrikel of met congestief hartfalen heeft carvedilol een gunstig effect op de hemodynamica en de ejectionfracie en de omvang van het linker ventrikel.

Carvedilol heeft geen negatief effect op het lipidenprofiel in het serum of op de elektrolyten. De verhouding tussen HDL (lipoproteïnen met een hoge dichtheid) en LDL (lipoproteïnen met een lage dichtheid) blijft normaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend carvedilol is ongeveer 25 %. Ongeveer 1 uur na toediening worden de maximale plasmaconcentraties bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, hoewel het langer duurt voordat de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt. Carvedilol is sterk lipofiel. Ongeveer 98% tot 99% van carvedilol wordt gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is ongeveer 2 l/kg.

Biotransformatie.

Het first pass effect na orale toediening is ongeveer 60-75 %. Carvedilol wordt in de lever gemetaboliseerd, vooral door oxidatie van de aromatische ring en glucuronidatie. Bij demethylering en hydroxylering van de fenolring worden drie actieve metabolieten gevormd met een bètablokkerende activiteit. In vergelijking met carvedilol hebben deze drie actieve metabolieten een gering vasodilaterend effect. Preklinisch onderzoek toonde aan dat de 4-hydroxyfenolmetabool een bètablokkerende activiteit heeft die 13-maal zo sterk is als die van carvedilol. De metabolietconcentraties bij de mens zijn echter ongeveer 10-maal zo laag als die van carvedilol. Twee van de hydroxycarbazolmetabolieten van carvedilol zijn sterk potente anti-oxidantia, 30- tot 80-maal zo sterk als carvedilol.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol varieert van 6 tot 10 uur. De plasmaklaring is ongeveer 590 ml/min. De eliminatie vindt voornamelijk via de gal plaats. De excretie vindt voornamelijk via de feces plaats. Een klein gedeelte wordt als metabolieten via de nieren uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een lineaire correlatie tussen de dosis en plasmaconcentraties. Bij patiënten met trage hydroxylering van debrisoquine stegen de plasmaconcentraties van carvedilol met 2- tot 3-maal vergeleken met snelle metaboliseerders van debrisoquine.

Ouderen

De farmacokinetiek van carvedilol is afhankelijk van de leeftijd; de plasmaspiegels van carvedilol zijn bij bejaarden ongeveer 50 % hoger dan bij jonge mensen.

Leverstoornissen

Bij een onderzoek bij patiënten met levercirrose was de biologische beschikbaarheid van carvedilol vier keer groter en de maximale plasmaconcentratie vijf keer groter en het distributievolume drie keer groter dan in gezonde proefpersonen.

Nierstoornissen

Bij een aantal hypertensiepatiënten met een matige (creatinineklaring 20-30 ml/min) of een ernstige (creatinineklaring < 20 ml/min) nierinsufficiëntie werd een verhoging van de plasmaconcentratie van carvedilol waargenomen van ongeveer 40 – 55 % vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. De resultaten vertoonden echter een grote variatie.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek bij ratten en muizen toonde geen carcinogeniteit van carvedilol aan bij doseringen van 75 mg/kg en 200 mg/kg (38-100 maal de maximale dagelijkse dosis bij de mens).

Bij *in vitro* of *in vivo* onderzoek bij zoogdieren of andere dieren vertoonde carvedilol geen mutageniteit.

Als hoge doses carvedilol aan zwangere ratten werden toegediend (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 maal de maximale dagelijkse dosering bij de mens) werden bijwerkingen op de zwangerschap en fertiliteit waargenomen. De fysieke groei en ontwikkeling van de foetus werden vertraagd bij doseringen van ≥ 60 mg/kg (≥ 30 maal de maximale dagelijkse dosering bij de mens). Embryotoxiciteit (verhoogde mortaliteit na implantatie van het embryo) kwam wel voor, maar bij doseringen van 75 mg/kg en 200 mg/kg (respectievelijk 38 en 100 maal de maximale dosering bij de mens) kwamen bij ratten of konijnen geen misvormingen voor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

6,25 mg: Lactosemonohydraat, Povidone, Crospovidone, Colloïdaal watervrij silica, Magnesiumstearaat, Geel ijzeroxide E172.

25 mg: Lactosemonohydraat, Povidone, Crospovidone, Colloïdaal watervrij silica, Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit opake PVC/PVdC/Alu blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

6,25 mg en 25 mg: 14, 28, 30, 50, 56 & 100 tabletten. Ziekenhuisverpakkingen van 50 en 100 tabletten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Carvedilol Teva 6,25 mg: BE 274084
Carvedilol Teva 25 mg: BE 274102

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 20.06.2005
B. Datum van laatste hernieuwing: 30/07/2009

10. DATUM VANHERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van herziening van de SKP: XX/2017.
B. Datum van goedkeuring van de SKP: 05/2017.