

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 ejectionfracatie 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.

Nierfunctiestoornis

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.

Leverfunctiestoornis

Carvedilol is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch manifeste leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 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 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

- Onstabiel/gedecompenseerd hartfalen.
- Klinisch manifeste leverfunctiestoornis.
- Bronchiaal astma of andere ademhalingsziekten met bronchospastische component (bijv. chronisch obstructief longlijden)
- Acute longembolie

- Prinzmetalangina
- Cor pulmonale
- Onbehandeld feochromocytoom
- 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Metabole acidose
- Gelijktijdige intraveneuze behandeling met verapamil of diltiazem of andere anti-aritmica (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (behalve MAO-B-remmers).
- Borstvoeding.

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 (NYHA \geq III), zout en volume tekort (bijv. behandeling met hoge doses diuretica), ouderen (\geq 70 jaar) 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.

Wegens het negatieve effect op AV-geleiding moet carvedilol met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een AV-blok van de 1e graad. 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.

Carvedilol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met instabiele angina pectoris, aangezien er slechts beperkte klinische ervaring beschikbaar is voor gebruik bij deze aandoening.

Chronische obstructieve pulmonale ziekte

Bij patiënten met neiging tot bronchospasmen, kan respiratoire distress optreden als gevolg van een mogelijke toename van de luchtwegweerstand.

Patiënten die lijden aan ademhalingsziekten met een bronchospastische component mogen derhalve niet worden behandeld met carvedilol (zie rubriek 4.3).

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.

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

Hyperthyreoïdie

Carvedilol kan symptomen van acute hyperthyreoïdie 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.

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.

Ernstige huidreacties

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse (TEN) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) gemeld tijdens de 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.

Risico op een anafylactische reactie

Tijdens het gebruik van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reacties op verschillende allergenen gevoeliger zijn voor herhaalde blootstelling, hetzij per ongeluk, diagnostisch of therapeutisch. Dergelijke patiënten reageren mogelijk niet op de gebruikelijk doses epinefrine die gebruikt worden om allergische reacties te behandelen.

Psoriasis

Zorgvuldigheid is geboden als bètablokkers worden voorgeschreven aan patiënten met psoriasis, aangezien de huidreacties kunnen verergeren. Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis geassocieerd met bètablokketherapie 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.

Hypertensie

Bij essentiële hypertensie kan carvedilol alleen worden gebruikt of in combinatie met andere antihypertensiva, met name thiazidediuretica. Als er al (pre)behandeling met een diureticum gaande is, is het advies om deze zo mogelijk kort te onderbreken vóór aanvang van de behandeling met carvedilol om een te grote bloeddrukdaling te voorkomen.

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.

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. Carvedilol is

gecontra-indiceerd bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met Prinzmetalangina (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is 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.

Pediatrische patiënten

Carvedilol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende veiligheidsgegevens.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor carvedilol en moeten zorgvuldiger worden opgevolgd. Net als andere bètablokkers moet carvedilol geleidelijk worden stopgezet, vooral bij coronaire patiënten.

Nierfunctiestoornis

De autoregulatorische renale bloedtoevoer blijft behouden en de glomerulaire filtratie blijft onveranderd tijdens chronische behandeling met carvedilol. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie zijn geen veranderingen nodig in de aanbevolen carvediloldosering (zie rubriek 4.2).

Hulpstof(fen)

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. 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

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 tot 20 % 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 en tacrolimus: 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. Voor intraveneus toegediende ciclosporine wordt geen interactie met carvedilol verwacht. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat CYP3A4 betrokken is bij het metabolisme van carvedilol. Aangezien tacrolimus een substraat is van P-glycoproteïne en CYP3A4, kan de farmacokinetiek ook beïnvloed worden door carvedilol als gevolg van deze interactiemechanismen.

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 β -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.

Alcohol: Gelijktijdige inname van alcohol kan het antihypertensieve effect van carvedilol beïnvloeden en verschillende bijwerkingen veroorzaken. Van alcoholgebruik is aangetoond dat het acute hypotensieve effecten heeft, die het antihypertensieve effect van carvedilol kunnen versterken. Aangezien carvedilol slecht oplosbaar is in water maar gemakkelijk oplost in ethanol, zou de aanwezigheid van alcohol de snelheid en/of

mate van intestinale absorptie van carvedilol kunnen beïnvloeden door verhoging van de oplosbaarheid. Van carvedilol is ook aangetoond dat het gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2E1, een enzym waarvan bekend is dat het zowel wordt geïnduceerd als geremd door alcohol.

Pompelmoessap: Consumptie van een enkele dosis van 300 ml pompelmoessap leidde tot een 1,2-voudige toename van de AUC van carvedilol vergeleken met water. Hoewel de klinische relevantie van deze observatie onduidelijk is, is het raadzaam voor patiënten om gelijktijdige inname van grapefruitsap te vermijden, in ieder geval totdat een stabiele dosis-effectrelatie is bereikt.

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

Sympathomimetica met alfa-mimetica en bètamimetica 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. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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. Het potentieel risico voor de mens is onbekend.

Bètablokkers verminderen de doorbloeding van de placenta, wat kan leiden tot foetale dood in de baarmoeder, abortus en voortijdige geboorten. Bovendien kunnen bijwerkingen (vooral hypoglycemie, bradycardie) voorkomen bij foetus en pasgeborene. Er kan een verhoogd risico zijn op hart- en longcomplicaties bij de neonatus in de postnatale periode.

De behandeling dient 72-48 uur voor de verwachte bevalling gestopt te worden. Als dit niet mogelijk is dient de pasgeborene de eerste 48-72 uur 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. Carvedilol is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Daarom moet in geval van behandeling met carvedilol de borstvoeding worden stopgezet.

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, visusstoornissen, bradycardie en verslechtering van hartfalen.

(b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Bronchitis	Vaak
	Pneumonie	Vaak
	Bovenste luchtwegeninfectie	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 de bloedglucoseregulatiemechanismen (hyperglykemie, hypoglykemie) bij patiënten met diabetes mellitus	Vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	Depressie, depressieve stemming	Vaak
	Slaapstoornissen	Soms
	Nachtmerries	Soms
	Hallucinaties	Soms
	Verwardheid	Soms
	Psychose	Zeer zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Presyncope, syncope	Vaak

	Paresthesie	Soms
<i>Oogaandoeningen</i>	Gezichtsstoornissen	Vaak
	Verminderde traanvorming (droge ogen)	Vaak
	Oogirritatie	Vaak
<i>Hartaandoeningen</i>	Hartfalen	Zeer vaak
	Bradycardie	Vaak
	Hypervolemie (vochtophoping)	Vaak
	Atrioventriculaire blok	Soms
	Angina pectoris	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypotensie	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
	Perifere circulatiestoornissen (koude extremiteiten, perifere vaatlijden, verergering van claudicatio intermittens en syndroom van Raynaud)	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Dyspneu	Vaak
	Longoedeem	Vaak
	Astma bij gepredisponeerde patiënten	Vaak
	Neuscongestie	Zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Misselijkheid	Vaak
	Diarree	Vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Soms
	Droge mond	Zelden
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) en gammaglutamytransferase (GGT) verhoogd	Zeer zelden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huidreacties (bijv. allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis-achtige en lichen planus-achtige huidletsels)	Soms
	Ernstige cutane bijwerkingen (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)	Zeer zelden
	Alopecie	Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Pijn in de extremiteiten	Vaak
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Nierfalen en nierfunctiestoornissen bij patiënten met diffuse vasculaire aandoeningen en/of onderliggende nierinsufficiëntie	Vaak
	Mictiestoornissen	Vaak
	Urine-incontinentie bij vrouwen	Zeer zelden
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Erectiestoornissen	Soms
<i>Algemene aandoeningen en</i>	Asthenie (vermoeidheid)	Zeer vaak

toedieningsplaatsstoornissen	Pijn	Vaak
	Oedeem	Vaak

(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.

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

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosis kan ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock, sinusknopstilstanden hartstilstand veroorzaken. Er kunnen ook ademhalingsproblemen, bronchospasmen, braken, bewustzijnsstoornissen, ontstaan en gegeneraliseerde epilepsieaanvallen kunnen ook voorkomen.

Behandeling

In aanvulling op de algemene ondersteunende behandeling dienen op de intensive care afdeling de vitale functies gecontroleerd en zonodig gecorrigeerd te worden, en mechanische beademing kan in sommige gevallen nodig zijn.

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

Patiënten moeten in rugligging worden geplaatst. Tegenmaatregelen zijn onder andere:

- Bij bradycardie
0,5 tot 2 mg atropine IV; (voor therapieresistente bradycardie moet een pacemaker gebruikt worden)

- Bij hypotensie of shock:
indien nodig plasmavervanging met sympathomimetica.

Het bètablokkerende effect van carvedilol kan worden verminderd op een dosisafhankelijke manier of zelfs tegengegaan door middel van een trage IV-toediening van sympathomimetica aangepast aan het lichaamsgewicht, zoals isoprenaline, dobutamine, orciprenaline of adrenaline. Als een positief inotropoep effect vereist is, kan het gebruik van een fosfodiësteraseremmer, zoals milrinon, worden overwogen. Indien nodig kan glucagon (1 mg tot 10 mg IV) worden gegeven, mogelijk gevolgd door een continu infuus van 2 mg tot 5 mg/uur.

Als het intoxicatiebeeld neigt naar perifere vasodilatatie, is de toediening van norfenefrine of noradrenaline vereist met een continue monitoring van de circulatie.

In het geval van bronchospasmen kunnen bèta-sympathomimetica (als aerosol, of IV als het effect onvoldoende is) of aminofylline IV als trage injectie of infuus worden gegeven.

In geval van convulsies wordt trage IV toediening van diazepam of clonazepam aanbevolen.

Belangrijke opmerking:

Bij ernstige overdosis met symptomen van shock moet de ondersteunende behandeling worden voortgezet gedurende voldoende lange tijd, 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 dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa- en bètablokkers.

ATC-code: C07A G02

Werkingsmechanisme

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee stereo-isomeren, R- en S-carvedilol, met gelijktijdige α - en β -blokkerende eigenschappen in het therapeutische doseringsbereik. Het S-enantiomeer remt bèta-adrenerge receptoren competitief en niet-selectief, terwijl beide enantiomeren dezelfde specifieke alfa-1-adrenerge receptor-blokkerende eigenschappen hebben. Het heeft dan ook negatieve chrono-, dromo-, badmo- en inotrope effecten op het hart. Bij hoge concentraties heeft carvedilol een zwakke tot matige calciumkanaalblokkerende werking. Het heeft geen intrinsieke sympathomimetische activiteit en heeft (net als propranolol) membraanstabilerende eigenschappen.

Farmacodynamische effecten

Naast de cardiovasculaire effecten veroorzaakt door bèta-adrenerge receptorblokkade die hieronder in meer detail worden beschreven, verlaagt carvedilol ook de perifere vaatweerstand door selectieve blokkade van de alfa-1-adrenerge receptoren. Bovendien kan de calciumkanaal-blokkerende werking de bloedstroom naar specifieke vasculaire bedden, zoals de huidcirculatie, verhogen. Door zijn bètablokkerende werking onderdrukt carvedilol het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, waardoor er minder renine vrijkomt en er minder vaak vocht wordt vastgehouden. Het verlicht het hypertensieve effect van fenylefrine (een alfa-1-adrenerge receptoragonist), maar niet dat van angiotensine II. Carvedilol blijft orgaanbeschermende effecten te hebben die waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk kunnen worden toegeschreven aan aanvullende eigenschappen die verband houden met het adrenerge receptorblokkerend effect. Het heeft krachtige antioxidatieve eigenschappen die geassocieerd worden met beide enantiomeren en het verwijdert reactieve zuurstofradicalen. In klinische studies waarin verschillende markers werden gemeten, werd een afname van oxidatieve stress vastgesteld tijdens chronische behandeling van patiënten met carvedilol. Bovendien heeft het antiproliferatieve effecten op menselijke vasculaire gladde spiercellen. Tijdens de behandeling met carvedilol wordt een normale HDL-LDL-cholesterolverhouding gehandhaafd. Bij patiënten met hypertensie en dyslipidemie werd een positieve invloed op het lipidenprofiel aangetoond.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies vonden de volgende resultaten voor carvedilol:

Hypertensie

Carvedilol verlaagt de bloeddruk bij hypertensieve patiënten door een combinatie van bètablokkade en alfa-1-gemedieerde vaatverwijding. Het antihypertensieve effect gaat niet gepaard met een verhoging van de totale perifere weerstand en de perifere bloedstroom blijft behouden. De hartslag is matig verlaagd. De nierperfusie en nierfunctie blijven normaal gezien onveranderd. Carvedilol handhaaft het slagvolume en verlaagt de totale perifere weerstand.

Carvedilol veroorzaakt een stijging van de plasma noradrenalineconcentraties bij hypertensieve patiënten.

Coronaire hartziekte

Bij patiënten met coronaire hartziekte heeft carvedilol een anti-ischaemisch en anti-angina-effect, ook tijdens langdurige behandeling. Onderzoeken naar het acute hemodynamische effect vonden een verlaging van de ventriculaire preload (pulmonale arteriedruk en pulmonale capillaire druk) en afterload (perifere weerstand).

Chronisch hartfalen

Bij patiënten met ischemisch of niet-ischemisch chronisch hartfalen verlaagde carvedilol het sterftecijfer en het aantal ziekenhuisopnames aanzienlijk en verbeterde het de symptomen en de linkerventrikelfunctie. 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 van 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 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten kon niet worden vastgesteld wegens het beperkte aantal en de beperkte omvang van de onderzoeken. De beschikbare onderzoeken concentreerden zich op de behandeling van pediatriesch hartfalen, dat echter zowel qua kenmerken als etiologie verschilt van de ziekte bij volwassenen. Hoewel een reeks vooronderzoeken en observationele onderzoeken naar deze ziekte, waaronder onderzoeken naar hartfalen als gevolg van spierdystrofie, melding hebben gemaakt van mogelijke positieve effecten van carvedilol, zijn de effectiviteitsresultaten van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken tegenstrijdig en niet overtuigend.

Veiligheidsgegevens van deze onderzoeken laten zien dat de bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar waren in de met carvedilol behandelde groepen en de controlegroepen. Wegens het kleine aantal deelnemers in vergelijking met onderzoeken bij volwassenen en het algemene gebrek aan een optimaal doseringsschema voor kinderen en adolescenten, zijn de beschikbare gegevens echter ontoereikend om een pediatriesch veiligheidsprofiel voor carvedilol vast te stellen. Het gebruik van carvedilol bij pediatrische

patiënten is daarom een veiligheidsprobleem en wordt niet aanbevolen wegens een gebrek aan zinvolle informatie over de voordelen en risico's.

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 mcg/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-glycoproteïne-transporter. De rol van P-glycoproteïne in de distributie van carvedilol werd ook *in vivo* bevestigd bij proefpersonen.

Distributie

Carvedilol is sterk lipofiel en 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 bètablokkerende activiteit op ter hoogte van de fenolring. Preklinisch onderzoek toonde aan dat deze ongeveer 13 keer krachtiger is op de 4-hydroxyfenolmetaboliet dan bij carvedilol. In vergelijking met carvedilol hebben deze 3 actieve metabolieten een zwak vasodilaterend effect. De concentraties van de drie actieve metabolieten bij de mens zijn ongeveer 10-maal zo laag als die van de precursor. Twee van de hydroxycarbazolmetabolieten van carvedilol zijn uiterst krachtige anti-oxidantia, 30- tot 80-maal zo sterk als 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-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 traag metabolisme. Wat betreft de klinische relevantie, zijn de resultaten niet eenduidig. Daarom werd geconcludeerd dat CYP2D6-gerelateerde genetische polymorfismen slechts van beperkte klinische betekenis zouden zijn, en dat er geen verband was tussen het CYP2D6-genotype of -fenotype en de dosis carvedilol of het aantal bijwerkingen bij patiënten met hartfalen.

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 bedraagt 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 is een lineaire correlatie tussen de dosis en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}).

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Uit een onderzoek naar de adrenerge receptorbinding van carvedilol via een radioreceptortest en de enantiomeerkinetiek is gebleken dat deze evenredig was met de dosis, met een algemene vlakke lineaire relatie tussen de behandelingsrespons gemeten door middel van een ergometrische hartslagverhoging en de logaritmisches geconverteerde dosis, de logaritmisches geconverteerde concentraties van het S-enantiomeer en de binding aan de bèta1-adrenerge receptoren. Net als bij andere β -receptorblokkers is er een temporele ont koppeling van blootstelling aan het geneesmiddel en farmacodynamisch effect, aangezien het piekeffect in termen van hartslag en bloeddruk wordt bereikt na de piekplasmaconcentraties. Verschillen in metabolisme veroorzaakt door verschillende CYP2D6-genotypes leiden tot aanzienlijke farmacokinetische variaties, maar hebben geen invloed op de hartslag, bloeddruk of bijwerkingen, waarschijnlijk als gevolg van compensatie door actieve metabolieten en een algemene lineaire concentratie-effectrelatie. In het algemeen zijn de dosis-effect- en PK-PD-relaties van carvedilol bepaald door complexe interacties tussen enantiomeer-specifieke kinetiek en dynamiek, eiwitbinding en de betrokkenheid van actieve metabolieten, zoals eerder in deze rubriek beschreven.

Farmacokinetiek in specifieke klinische situaties

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 langetermijn-behandeling 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 dialysemembraam 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 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

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.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 20.06.2005

B. Datum van laatste verlenging: 30/07/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van herziening van de SKP: 12/2025.

B. Datum van herziening van de SKP: 12/2025.