

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kredex 6,25 mg tabletten  
Kredex 25 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is carvedilol.

Kredex 6,25 mg tabletten: één tablet bevat 6,25 mg carvedilol.  
Kredex 25 mg tabletten: één tablet bevat 25 mg carvedilol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Kredex 6,25 mg tabletten: een tablet bevat 51,8 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 49,21 mg anhydrisch lactose) en 21,25 mg saccharose.

Kredex 25 mg tabletten: een tablet bevat 10 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 9,5 mg anhydrisch lactose) en 25 mg saccharose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Kredex 6,25 mg: cilindrische, deelbare, gele tabletten, bedrukt met “BM F1”  
Kredex 25 mg: cilindrische, deelbare, witte tabletten, bedrukt met “BM D5”

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie, alleen of in combinatie.

Behandeling van lichte tot ernstige stabiele chronische hartinsufficiëntie al of niet van ischemische oorsprong.

Kredex mag gebruikt worden in combinatie met de klassieke tritherapie (diureticum, digitalis, ACE-inhibitor).

Behandeling van chronische angina pectoris.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Wijze van toediening*

Het geneesmiddel hoeft niet tijdens de maaltijd ingenomen te worden, maar bij patiënten die aan hartinsufficiëntie lijden is dit toch aan te raden om aldus de absorptie te vertragen en de orthostatische hypotensie mogelijkheid te verminderen.

##### *Pediatrische patiënten*

De onschadelijkheid en doeltreffendheid bij personen onder de 18 jaar hebben nog geen deel uitgemaakt van klinische studies.

## *Dosering*

### **Essentiële hypertensie**

De aanbevolen dosering bedraagt 25 mg éénmaal per dag. De aanvangsdosis bedraagt 12,5 mg (½ tablet van 25 mg) éénmaal per dag, gedurende de eerste twee dagen van de behandeling. Bij bejaarde patiënten kan deze dosis van 12,5 mg per dag voldoende zijn. Zo nodig mag de dagelijkse dosering met tussenstappen verhoogd worden, met intervallen van tenminste twee weken, tot 50 mg, toegediend in éénmaal of in tweemaal 25 mg. Tijdens de klinische proeven werd geen escapefenomeen vastgesteld. Bij matige leverinsufficiëntie of bij nierinsufficiëntie moet een vermindering van de dosis overwogen worden. Daarna kan de dosering progressief verhoogd worden in functie van de klinische resultaten. Bij coronairlijders moet Kredex progressief stopgezet worden (zie rubriek 4.4).

### **Chronische hartinsufficiëntie**

Vooraleer Kredex voor te schrijven, is het nodig dat de basisbehandeling - bestaande uit diuretica, digitalispreparaten of ACE-inhibitoren - goed gestabiliseerd is.

De aanbevolen aanvangsdosis bij het begin van de behandeling (of na elke stopzetting van meer dan twee weken) is 3,125 mg tweemaal per dag gedurende de twee eerste weken. Indien deze dosis goed wordt verdragen wordt vervolgens de dagelijkse dosis met tussenstappen vermeerderd, met intervallen van tenminste twee weken tot 6,25 mg twee maal per dag, 12,5 mg tweemaal per dag en tot 25 mg tweemaal per dag indien het verdragen wordt. De beslissing om de dosis te vermeerderen met tussenstappen zal gebeuren op basis van de evaluatie van de tolerantie van de behandeling.

De maximale aanbevolen dosis bedraagt 25 mg tweemaal per dag bij alle patiënten met ernstige chronische hartinsufficiëntie en bij patiënten van minder dan 85 kg met lichte tot matige chronische hartinsufficiëntie.

In uitzonderlijke gevallen kan men bij een patiënt van meer dan 85 kg met lichte tot matige chronische hartinsufficiëntie, indien nodig en indien de tolerantie het toelaat, een dosis van 50 mg tweemaal per dag toedienen.

Indien vaatverwijdende symptomen zich zouden manifesteren, mag men eerst de dosis van diuretica verminderen.

Indien waterophoudende symptomen zouden tevoorschijn komen of indien het hartinsufficiëntiebeeld verergert, probeert men eerst de diuretica te verhogen.

Indien bradycardie of een verlenging van de AV-geleiding zich zouden voordoen, moet men eerst het digoxinegehalte controleren.

Vervolgens, indien de symptomen van hartinsufficiëntieverergering of vaatverwijding zich stabiliseren, mag de dosering van Kredex opnieuw met tussenstappen verhoogd worden. Indien echter de symptomatologie blijft aanhouden ondanks de aanpassing van de andere geneesmiddelen, is de onderhoudsdosis van Kredex die in overweging moet genomen worden deze van de laagste tussenstap.

### **Chronische angina pectoris**

De aanvangsdosis bedraagt 12,5 mg (½ tablet van 25 mg) tweemaal per dag, gedurende de eerste twee dagen van de behandeling. Vervolgens bedraagt de aanbevolen dosering 25 mg tweemaal per dag.

Zo nodig mag de dagelijkse dosering met tussenstappen worden verhoogd, met intervallen van tenminste twee weken, tot het aanbevolen maximum van 100 mg verdeeld over meerdere dosissen.

Bij bejaarden bedraagt de aanbevolen maximale dagelijkse dosis 50 mg verdeeld over meerdere toedieningen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Instabiele of gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Gekende overgevoeligheid voor carvedilol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gekende klinische leverinsufficiëntie.

Zoals voor alle andere  $\beta$ -blokkers, is Kredex tegenaangewezen in de volgende gevallen:

- AV-blok in tweede of derde graad (behalve met een permanente pacemaker).
- sick sinus syndroom (inclusief SA-block).
- ernstige bradycardie (hartfrequentie < 50).
- cardiogene shock .
- ernstige hypotensie (systolische bloeddruk < 85 mmHg).
- bronchospasmen of astma in de anamnese.
- chronische obstructieve bronchopneumopathie met bronchospasmen (zie rubriek 4.4).
- perifere arteriële aandoening met symptomen bij rust.
- gelijktijdige intraveneuze behandeling met verapamil, diltiazem of andere anti-aritmica (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met ernstige hartinsufficiëntie, een zouttekort of hypovolemie, bejaarden of patiënten met een lage basisbloeddruk moeten ongeveer 2 uur na de eerste dosis of na een dosisverhoging worden gecontroleerd wegens een risico op hypotensie. Hypotensie als gevolg van buitensporige vasodilatatie moet eerst worden behandeld door de dosis diuretica te verminderen. Als de symptomen aanhouden, kan de dosis van ongeacht welke ACE-remmer worden verlaagd. De dosis carvedilol mag niet opnieuw worden verhoogd voor de symptomen die voortvloeien uit de verergering van de hartinsufficiëntie of vasodilatatie onder controle zijn.

#### *Chronische congestieve hartinsufficiëntie*

Vanwege het negatief inotroop effect, kan de behandeling met carvedilol een verergering van de hartinsufficiëntie of vochtretentie meebrengen, vooral tijdens de fase van titratie van de dosis. In dergelijke gevallen dienen de dosissen van de andere geneesmiddelen voor de hartinsufficiëntie aangepast te worden (verhoging van de diuretica), en dient de carvedilol dosering niet verder te worden verhoogd totdat de klachten zich gestabiliseerd hebben. Het kan af en toe nodig zijn om de dosis carvedilol te verlagen of, in zeldzame gevallen, de behandeling tijdelijk stop te zetten. Dat sluit een mogelijke volgende succesvolle titratie van carvedilol niet uit. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van carvedilol in combinatie met digitalisglycosiden omdat die twee geneesmiddelen de auriculoventriculaire geleiding vertragen (zie rubriek 4.5).

#### *Controle van de nierfunctie bij congestieve hartinsufficiëntie*

Reversibele verslechtering van de nierfunctie is waargenomen bij toediening van carvedilol aan patiënten met chronische hartinsufficiëntie met lage bloeddruk (systolische BD < 100 mmHg), ischemische hartaandoening, diffuse vasculaire stoornis en/of onderliggende nierinsufficiëntie.

#### *Linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct*

Voordat begonnen wordt met de behandeling met carvedilol, dient de patiënt klinisch stabiel te zijn en ten minste de voorafgaande 48 uur met een ACE-remmer te zijn behandeld. De dosis van de ACE-remmer dient ten minste de voorafgaande 24 uur stabiel te zijn geweest.

#### *Chronisch obstructief respiratoir syndroom*

Carvedilol dient met de nodige voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met een chronisch obstructief respiratoir syndroom met bronchospastische component en die niet behandeld worden voor deze pathologie. Carvedilol zal slechts gebruikt worden indien de verhouding voordeel/risico positief is.

Bij patiënten met een neiging tot bronchospasmen kunnen ademhalingsproblemen ontstaan door een eventuele toename van de weerstand in de ademhalingswegen. Die patiënten moeten in het bijzonder worden gecontroleerd bij de start en tijdens de titratiefase van de dosis carvedilol en de dosis moet worden verminderd bij het minste teken van bronchospasmen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

#### *Diabetespatiënten*

Bijzondere aandacht is vereist bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus, aangezien de vroegtijdige tekenen en symptomen van een acute hypoglykemie gemaskeerd of verzwakt kunnen zijn. Bij diabetespatiënten met chronische hartinsufficiëntie kan het gebruik van carvedilol gepaard gaan met een slechtere glykemiecontrole.

Regelmatige controle van de glykemie is aanbevolen bij diabetici bij het starten van de behandeling met carvedilol of bij verhoging van de dosis. Het kan ook noodzakelijk zijn de dosis van de hypglykemiërende geneesmiddelen of van de insuline aan te passen (zie rubriek 4.5).

#### *Chronische arteriële insufficiëntie - ziekte van Raynaud*

$\beta$ -blokkers kunnen ook de symptomen van chronische perifere arteriële insufficiëntie uitlokken of verergeren. Er bestaat ook een risico op verergering van de symptomen van de ziekte van Raynaud. Gezien het gebrek aan klinische gegevens mag carvedilol niet worden toegediend aan patiënten met een occlusieve perifere arteriële aandoening.

#### *Thyreotoxicose*

Zoals andere geneesmiddelen met  $\beta$ -blokkerende werking kan carvedilol de symptomen van thyreotoxicose maskeren.

#### *Anesthesie en grote chirurgische ingrepen*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergaan, wegens de synergie van de negatief inotrope effecten van carvedilol en anesthesische middelen (zie rubriek 4.5).

#### *Bradycardie*

Carvedilol kan bradycardie induceren. Indien het hartritme daalt onder de 55 slagen per minuut, dient de dosis carvedilol verminderd te worden.

#### *Overgevoeligheid*

Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten met antecedenten van ernstige overgevoeligheidsreacties of die een desensibiliseringsbehandeling volgen, aangezien  $\beta$ -blokkers de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van de anafylactische reacties kunnen doen toenemen. Het is mogelijk dat deze patiënten niet reageren op de gebruikelijke dosis epinefrine die toegediend wordt ter behandeling van dergelijke allergische reacties.

#### *Psoriasis*

Bij patiënten met antecedenten van psoriasis bij behandeling met  $\beta$ -blokkers mag men slechts besluiten tot behandeling met carvedilol na het afwegen van de verhouding voordeel/risico.

#### *Fosfodiësterase-5-remmers*

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en carvedilol kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Om het risico op het ontwikkelen van posturale hypotensie te minimaliseren dient de patiënt stabiel te zijn onder alfablokker behandeling voordat begonnen wordt met fosfodiësterase-5-remmers (zie rubriek 4.5).

#### *Calciumantagonisten*

Regelmatige controle van het electrocardiogram en de bloeddruk is noodzakelijk bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem of met andere anti-aritmica (zie rubriek 4.5).

#### *Feochromocytoom*

Bij patiënten met een feochromocytoom zou, voorafgaand aan ieder gebruik van een  $\beta$ -blokker, een behandeling met een  $\alpha$ -blokker dienen ingesteld te worden. Alhoewel carvedilol zowel een  $\alpha$ - als een

bèta-blokkerende farmacologische werking heeft, is er geen ervaring met het gebruik ervan in deze omstandigheden. Voorzichtigheid is dus aangewezen bij patiënten die mogelijk een feochromocytoom hebben.

#### *Angor van Prinzmetal*

Niet-selectieve  $\beta$ -blokkers kunnen pijn in de borst veroorzaken bij patiënten met angor van Prinzmetal. Alhoewel carvedilol, omwille van zijn  $\alpha$ -blokkerende werking dergelijke symptomen zou kunnen verhinderen, is er geen ervaring met carvedilol bij deze patiënten. Voorzichtigheid is dus geboden wat betreft de toediening van carvedilol aan patiënten die mogelijk angor van Prinzmetal hebben.

#### *Contactlenzen*

Dragers van contactlenzen dienen verwittigd te worden van het risico op verminderde transecretie.

#### *Ontwenningsyndroom*

De behandeling met carvedilol dient niet plotseling te worden gestaakt, met name bij patiënten met een ischemische hartziekte.

Gezien de  $\beta$ -blokkerende werking van Kredex, dient men, zoals met de  $\beta$ -blokkers, bij het stopzetten van de behandeling een geleidelijke vermindering van de dosis in acht te nemen, om elk risico op verergering van de coronaire symptomatologie te voorkomen. Meer in het bijzonder dient men bij coronairpatiënten een stapsgewijze vermindering van de dosis over een periode van ongeveer 2 weken in acht te nemen bij het stopzetten van Kredex.

#### *Lactose*

Kredex bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantieproblemen, een Laplactasetekort of een glucose- en galactosemalabsorptiesyndroom mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### *Saccharose*

Kredex bevat saccharose. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantieproblemen, een glucose- en galactosemalabsorptiesyndroom of een sucrase-isomaltasetekort 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. Daardoor kan de biologische beschikbaarheid van middelen die getransporteerd worden door P-glycoproteïne verhoogd worden bij gelijktijdige toediening van carvedilol. Daarnaast kan de biologische beschikbaarheid van carvedilol veranderd worden door inductoren of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers als inductoren van CYP2D6 en CYP2C9 kunnen het systemische en/of presystemische metabolisme van carvedilol beïnvloeden op stereoselectieve wijze, met verhoogde of verlaagde plasmaconcentraties R- en S-carvedilol tot gevolg (zie rubriek 5.2). Enkele voorbeelden die gezien zijn bij patiënten of gezonde vrijwilligers worden hieronder genoemd, maar deze lijst is niet volledig.

*Digoxine:* na gelijktijdige toediening van carvedilol en digoxine zijn de overblijvende digoxineconcentraties ongeveer 15% hoger. Extra controles van de digoxinespiegels worden dus aanbevolen op het ogenblik van het starten, de dosisaanpassing of het stopzetten van de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.4).

*Ciclosporine:* In twee studies bij patiënten die een nier- of harttransplantatie ondergingen en die orale ciclosporine toegediend kregen, werd een verhoging van de ciclosporineplasmaconcentratie geconstateerd na het instellen van carvedilol therapie. Carvedilol leidt tot een verhoging van de absorptie van oraal toegediende ciclosporine door remming van de activiteit van P-glycoproteïne in de darmen. Een gemiddelde verlaging van de dosis ciclosporine van 10-20% was nodig om

therapeutische ciclosporinespiegels te handhaven. Vanwege de grote interindividuele variabiliteit in ciclosporineconcentraties, wordt aangeraden de ciclosporine concentraties goed te controleren na de start van carvediloltherapie en de dosis van ciclosporine zo nodig aan te passen. Er is geen interactie met carvedilol te verwachten bij intraveneuze toediening van ciclosporine.

*Rifampicine:* In een studie met 12 gezonde vrijwilligers, veroorzaakte de toediening van rifampicine een verlaging van de carvedilol plasmaspiegels van ongeveer 70%, waarschijnlijk door het induceren van P-glycoproteïne, met een vermindering van zowel de absorptie van carvedilol door de darmen als het antihypertensieve effect.

*Amiodaron:* Bij patiënten met hartfalen, veroorzaakte amiodaron een verminderde klaring van S-carvedilol, waarschijnlijk door remming van CYP2C9. De gemiddelde plasmaconcentratie van R-carvedilol bleef onveranderd. Derhalve is er een potentieel risico van verhoogde bètablokkade veroorzaakt door een verhoging van de plasma S-carvedilol concentratie.

*Fluoxetine:* In een gerandomiseerde, cross-over studie in 10 patiënten met hartfalen, resulteerde de gelijktijdige toediening van fluoxetine, een sterke remmer van CYP2D6, in stereoselectieve remming van het carvedilolmetabolisme, met een verhoging van de gemiddelde AUC van de R (+) enantiomer van 77%. Er was echter geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag tussen de twee groepen.

### ***Farmacodynamische interacties***

*Insuline, orale hypoglycemiërende middelen :* middelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale hypoglykemiërende middelen versterken. De tekenen van hypoglykemie (met name tachycardie en hartkloppingen) kunnen gemaskeerd of verzacht worden. De diabetespatiënt dient hiervoor gewaarschuwd te worden en het wordt aanbevolen de controle van de glykemie op te drijven (zie rubriek 4.4).

*Geneesmiddelen die de catecholaminen verlagen:* patiënten die gelijktijdig behandeld worden met een geneesmiddel met  $\beta$ -blokkerende eigenschappen en een geneesmiddel dat de catecholaminen verlaagt zoals reserpine en MAO-inhibitoren dienen met bijzondere aandacht gevolgd te worden teneinde vroegtijdig de tekenen van hypotensie en/of ernstige bradycardie op te sporen.

*Sympathomimetica met alfa- en bèta-mimetische effecten:* risico op hypertensie en tachycardie.

*Antihypertensiva:* Carvedilol kan, net zoals andere middelen met bèta-blokkerende eigenschappen, het effect versterken van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die een antihypertensieve werking hebben (bijvoorbeeld alfa1-receptor antagonisten) of die hypotensie als bijwerking veroorzaken.

*Ergotamine:* sterkere vasoconstrictie.

*Neuromusculaire blokkers:* sterkere neuromusculaire blokkering.

*NSAID's, oestrogenen en corticosteroïden:* Het antihypertensieve effect van carvedilol kan verminderen bij patiënten met een gestabiliseerde bloeddruk die een aanvullende behandeling krijgen met inbegrip van NSAID's, oestrogenen of corticosteroïden.

### ***Anti-aritmica:***

- calciumantagonisten van het type verapamil, diltiazem: in combinatie met carvedilol verhogen deze producten het risico op atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergische werking).
- calciumantagonisten van het type dihydropyridine : bij gelijktijdige toediening van carvedilol en dihydropyridine is het noodzakelijk de patiënt nauwgezet te volgen daar ernstige hypotensie of zelfs hartfalen kunnen optreden.
- anti-aritmica van klasse I (orale weg) : nauwkeurige klinische controle is aanbevolen bij gelijktijdige behandeling.

## Samenvatting van de Productkenmerken

- anti-aritmica van klasse Ia en Ic (IV weg) : risico op depressie van het myocard.
- amiodaron : omwille van het verhoogd risico op contractibiliteits- en conductiestoornissen van het myocard is een versterkt klinisch toezicht noodzakelijk.

(Zie rubriek 4.4)

*Clonidine*: een gecombineerde behandeling van clonidine met een  $\beta$ -blokker kan hun hypotensieve en bradycardiserende werkingen versterken. Een dergelijke combinatie wordt dan ook afgeraden. Wanneer deze combinatie beëindigd wordt, dient eerst de  $\beta$ -blokker gestopt te worden. De toediening van clonidine zal meerdere dagen later beëindigd worden door geleidelijk de dosis te verminderen.

*Calciumantagonisten* (zie rubriek 4.4): geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische problemen) zijn voorgekomen bij gelijktijdige behandeling met carvedilol en diltiazem. Net zoals bij andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, wordt aangeraden om zowel het ECG als de bloeddruk te controleren indien carvedilol oraal toegediend wordt met calciumantagonisten zoals verapamil of diltiazem.

*Fosfodiësterase-5-remmers*: gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) en carvedilol kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.4).

*$\beta$ -blokkers onder de vorm van oogdruppels*: gelijktijdig gebruik van carvedilol met andere  $\beta$ -blokkers gebruikt onder de vorm van oogdruppels kan de bijwerkingen van de  $\beta$ -blokkers versterken met o.a. een risico op overdreven bradycardie.

*Anesthetica*: nauwkeurige controle van de vitale functies wordt aangeraden tijdens de anesthesie vanwege de synergie van de negatief inotrope en bloeddrukverlagende werkingen van carvedilol en de middelen voor anesthesie.

*Bèta-agonist bronchodilatoren*: niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers neutraliseren de bronchusverwijdende effecten van bèta-agonist bronchodilatoren. Aangeraden wordt om patiënten zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbaarheid

Er bestaan geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid bij de mens.

De toediening van carvedilol in toxische dosis bij de vrouwelijke volwassen rat had een verminderde vruchtbaarheid als gevolg. Zie rubriek 5.3.

### Zwangerschap

Er bestaan geen gegevens of onvoldoende gegevens betreffende het gebruik van carvedilol bij zwangere vrouwen.

Doordat  $\beta$ -blokkers de uitwisseling doorheen de placenta-barrière afremmen, kunnen ze de intra-uteriene dood van de foetus en immature en premature geboorte veroorzaken. Daarenboven kunnen ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene optreden (in het bijzonder hypoglycemie en bradycardie). Er kan zich een toegenomen risico op hart- en longcomplicaties voordoen bij de zuigeling in de post-natale periode.

Dierstudies hebben een toxiciteit op de reproductie aangetoond (zie rubriek 5.3). Het eventuele risico voor de mens is niet gekend.

Kredex is niet aangewezen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Men weet niet of carvedilol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben een uitscheiding aangetoond van carvedilol en zijn metabolieten in de melk (zie rubriek 5.3).

Veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en  $\beta$ -blokkers kunnen ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij zuigelingen, voornamelijk bradycardie.

Andere effecten van  $\alpha$ - en  $\beta$ -blokkers zijn het peri-en neonataal distress syndroom.

Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Kredex mag niet gebruikt worden tijdens borstvoeding.

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

De invloed van carvedilol op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen is niet onderzocht.

Vanwege individuele verschillen in de reactie op carvedilol (bijv. duizeligheid en vermoeidheid), kunnen de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en het vermogen om zonder stevige ondersteuning te werken, verminderd worden. Net zoals met andere geneesmiddelen, die een effect op de bloeddruk hebben, wordt aan patiënten onder behandeling met Kredex aangeraden niet te rijden noch machines te gebruiken in geval van vertigo of malaise. Dit geldt met name tijdens de start van de behandeling of bij wijziging ervan, na verhoging van de dosis, na verandering van product of nog in combinatie met alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### (a) Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

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

##### (b) Tabel van bijwerkingen

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

*De frequenties worden als volgt gedefinieerd:*

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Vaak: Bronchitis, pneumonie, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Vaak: Anemie  
Zelden: Trombocytopenie  
Zeer zelden: Leukopenie

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zeer zelden: Overgevoeligheid (allergische reactie)

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: Gewichtstoename, hypercholesterolemie, verslechterde controle van de glucose-spiegels (hyperglykemie, hypoglykemie) bij patiënten met een vooraf bestaande diabetes (zie rubriek 4.4)



## Samenvatting van de Productkenmerken

### *Psychische stoornissen*

Vaak: Depressie, depressieve stemming  
Soms: Slaapstoornissen

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: Duizeligheid, hoofdpijn  
Soms: Pre-syncope, syncope, paraesthesie

### *Oogaandoeningen*

Vaak: Visusstoornissen, productie van traanvocht verminderd (droge ogen), oogirritatie

### *Hartaandoeningen*

Zeer vaak: Hartfalen  
Vaak: Bradycardie, oedeem, hypervolemie, vochtophoping  
Soms: AV-block, angina pectoris

### *Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: Hypotensie  
Vaak: Orthostatische hypotensie, verstoring van de perifere circulatie (koude extremiteiten, perifere vasculaire aandoeningen, verergering van claudicatio intermittens of syndroom van Raynaud)

### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: Dyspnoe, pulmonair oedeem, astma bij hiervoor gepredisponeerde patiënten  
Zelden: Neuscongestie

### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zelden: Droge mond  
Vaak: Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, abdominale pijn  
Soms: Obstipatie

### *Lever- en galaandoeningen*

Zeer zelden: Transaminasen alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) en gamma-glutamyl transferase verhoogd

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: Huidreacties (zoals allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis-achtige en lichen planus plaque-achtige huidlesies), alopecia  
Zeer zelden: Ernstige huidreacties (zoals erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse)

### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Vaak: Pijn in de extremiteiten

### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Vaak: Nierfalen en nierfunctieafwijkingen bij patiënten met diffuse vasculaire afwijkingen en/of onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), mictiestoornissen  
Zeer zelden: Urine-incontinentie bij vrouwen

### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Soms: Erectiestoornis

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: Asthenie (vermoeidheid)  
Vaak: Pijn

*(c) Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

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

Bij patiënten met congestief hartfalen, kunnen progressie van hartfalen en vochtretentie voorkomen tijdens het instellen van carvedilol (zie rubriek 4.4).

Hartfalen is een vaak vermelde bijwerking bij patiënten die behandeld worden met zowel placebo als carvedilol (14,5% respectievelijk 15,4% bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardiinfarct).

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

Als klasse-effect van bètablokkers kan latente diabetes mellitus manifest worden, bestaande diabetes verergeren en de contraregulatie van de bloedglucoseconcentratie worden geremd.

Carvedilol kan urine-incontinentie bij vrouwen veroorzaken. Dit verdwijnt na stoppen van de medicatie.

Carvedilol kan overmatig zweten (hyperhidrose) veroorzaken.

Sinusstilstand kan optreden bij daarvoor gevoelige patiënten (bijvoorbeeld oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande bradycardie, disfunctie van de sinusknop of atrioventriculair blok).

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 nationale meldsysteem:

*België*

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

*Symptomen en tekenen*

Bij overdosering kunnen optreden : ernstige hypotensie, bradycardie, hartinsufficiëntie, cardiogene shock, sinusstilstand en hartstilstand. Ademhalingsproblemen, bronchospasmen, braken, stoornissen van het bewustzijn en veralgemeende convulsies kunnen eveneens waargenomen worden.

*Behandeling*

Naast algemeen ondersteunende maatregelen dienen de vitale parameters bewaakt te worden en, indien nodig, gecorrigeerd door middel van intensieve zorgen. Volgende behandelingen kunnen aangewend worden:

- de patiënt in Trendelenburghouding plaatsen om de doorbloeding van de hersenen te bevorderen.

## Samenvatting van de Productkenmerken

- atropine : 0,5 à 2 mg i.v. (in geval van excessieve bradycardie).
- glucagon : eerst 1 à 10 mg i.v., daarna 2 à 5 mg/u in doorlopend infuus (om de cardiovasculaire functie te ondersteunen).
- sympathicomimetica, naargelang lichaamsgewicht en werking : dobutamine, isoprenaline, orciprenaline of adrenaline. Indien een positief inotropoep effect vereist is, dient een fosfodiësterase-remmer in overweging genomen te worden.

Indien het intoxicatieprofiel gedomineerd wordt door perifere vasodilatatie, moet norfenefrine of norepinefrine toegediend worden onder voortdurende bewaking van de circulatoire toestand.

Indien de bradycardie resistent is voor het geneesmiddel, is implantatie van een hartstimulator noodzakelijk.

In geval van bronchospasme moeten  $\beta$ -sympathicomimetica (in aerosol of i.v.) of i.v. aminofylline (trage injectie of infusie) gegeven worden.

Bij convulsies wordt een langzame i.v. injectie van diazepam of clonazepam aanbevolen.

*Opmerking:* in geval van ernstige intoxicatie met symptomen van shock moet de ondersteunende behandeling voldoende lang volgehouden worden, aangezien er een verlenging van de eliminatie halfwaardetijd en herverdeling van carvedilol vanuit diepere compartimenten kan worden verwacht. De duur van de antidotumbehandeling hangt af van de omvang van de overdosering; de ondersteunende behandeling moet dus verdergezet worden tot het herstel van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:  $\beta$ -blokkers, ATC-code: C07AG02.

Carvedilol bezit vaatverwijdende, bètablokkerende, en anti-oxiderende eigenschappen. Deze eigenschappen treden op in dezelfde doses. De perifere vaatweerstand vermindert door vasodilatatie.

De preklinische en klinische studies hebben aangetoond dat de vasodilatatie vooral te wijten is aan een blokkeren van de  $\alpha_1$ -adrenerge receptoren. In de preklinische studies werd ook een blokkering van de calcium-influx aangetoond.

Wat de blokkering van de  $\beta$ -receptoren betreft, is carvedilol niet cardioselectief en heeft het geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit.

Bij dieren en op in vitro culturen van menselijke cellen zijn sterke anti-oxiderende eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten aangetoond.

De klinische studies hebben aangetoond dat het evenwicht tussen de vasodilatatie en het  $\beta$ -blokkerend effect van carvedilol de volgende hemodynamische en metabole effecten teweegbrengt :

- Bij hypertensiepatiënten gaat de vermindering van de arteriële druk niet samen met een verhoging van de globale perifere weerstand.
- De hartfrequentie verandert niet of kan licht verminderen.
- De nierdoorbloeding en de glomerulaire filtratiesnelheid veranderen niet.
- Carvedilol handhaaft de perifere doorbloeding zodat slechts uitzonderlijk koudegevoel in de extremiteiten optreedt.
- Een normale ratio tussen HDL en LDL wordt gehandhaafd.
- De serumelektrolieten worden niet beïnvloed.
- Carvedilol stimuleert het renine-angiotensine-systeem niet; de plasma-renine-activiteit daalt zelfs, zeer zelden treedt waterretentie op.
- Bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft carvedilol gunstige effecten aangetoond op de hemodynamiek en een verbetering van de dimensie en de ejectionfractie van het linker ventrikel.

- Bij patiënten die aan een ischemische hartaandoening lijden, heeft carvedilol anti-ischemische en anti-angineuze eigenschappen aangetoond. Carvedilol vermindert de ventriculaire voor- en nabelasting.

In een uitgebreide studie naar de mortaliteit (COPERNICUS), over meerdere centra, dubbelblind, gecontroleerd versus placebo, kregen 2289 patiënten met ernstige, stabiele, chronische hartinsufficiëntie, al of niet van ischemische oorsprong, die met standaardtherapie behandeld werden, volgens een willekeurige verdeling ofwel carvedilol (1156 patiënten) ofwel placebo (1133 patiënten) toegediend. De patiënten hadden een systolische dysfunctie van het linker ventrikel met een gemiddelde ejectiefractie van minder dan 20%. De mortaliteit, ongeacht de oorzaak, daalde met 35%, van 19,7% in de placebogroep tot 12,8 % in de carvedilolgroep (Cox proportional hazards,  $p = 0,00013$ ). Het voordeel van carvedilol wat betreft de mortaliteit was standvastig in alle bestudeerde subgroepen. Gevallen van plotse dood verminderden met 41% in de carvedilolgroep (4,2% versus 7,8%). De gecombineerde secundaire evaluatieparameters nl. mortaliteit of hospitalisaties voor hartinsufficiëntie, mortaliteit of hospitalisaties voor cardiovasculaire oorzaken en mortaliteit of hospitalisaties voor om het even welke reden, verbeterden allen significant in de carvedilolgroep in vergelijking met de placebogroep (respectievelijk 31%, 27% en 24% minder,  $p = 0,00004$ ).

Het aantal ernstige nevenwerkingen die optraden tijdens de studie was minder in de carvedilolgroep (39% versus 45,4%). Tijdens het opstarten van de behandeling was het optreden van een verergering van de hartinsufficiëntie gelijklopend in de beide groepen. Het optreden van een verergering van de hartinsufficiëntie tijdens de studie was geringer in de carvedilolgroep (14,5% versus 21,1%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt carvedilol snel en volledig geabsorbeerd. Carvedilol is een substraat van de intestinale efflux transporteur P-glycoproteïne die een belangrijke rol heeft in de biodisponibiliteit van bepaalde geneesmiddelen. Reeds bij de eerste passage door de lever ondergaat carvedilol een intense metabolisatie door oxidatie en conjugatie. De biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel bedraagt daardoor ongeveer 25 %. Toch hebben bepaalde metabolieten nog een farmacodynamische activiteit. De metabolieten worden vooral in de gal uitgescheiden, terwijl een minderheid (ongeveer 15 %) via de nieren in de urine uitgescheiden wordt.

Het oxidatieve metabolisme van carvedilol is stereoselectief. De R-enantiomeer wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP1A2, terwijl de S-enantiomeer voornamelijk door CYP2C9 wordt gemetaboliseerd en, in mindere mate, door CYP2D6. Andere CYP450 isoenzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van carvedilol zijn CYP3A4, CYP2E1 en CYP2C19. De maximale plasmaconcentratie van R-carvedilol is ongeveer 2-maal hoger dan die van S-carvedilol.

De R-enantiomeer wordt voornamelijk gemetaboliseerd via hydroxylering.

Bij trage metaboliseerders van CYP2D6 kan de plasmaconcentratie carvedilol, voornamelijk van de R-enantiomeer, verhoogd worden, met een toename van de alfa-blokkerende activiteit tot gevolg.

De maximale serumspiegel wordt bereikt ongeveer 1 uur na toediening van het geneesmiddel. Er bestaat een lineaire correlatie tussen de dosissen en de serumconcentratie. De inname van een maaltijd heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, noch op de maximale serumconcentratie, alhoewel de tijd om dit maximum te bereiken verlengd werd. Carvedilol is zeer lipofiel, ongeveer 98 à 99 % werden aan plasmaproteïnen gebonden.

### *Farmacokinetische elementen in bepaalde klinische situaties*

#### *Patiënten met hartfalen*

In een onderzoek bij 24 patiënten met hartfalen was de klaring van R- en S-carvedilol significant lager dan eerdere schattingen bij gezonde vrijwilligers. Dit suggereert dat de farmacokinetiek van R- en S-carvedilol significant veranderd is bij hartfalen.

Bij cirrosepatiënten is de biologische beschikbaarheid van carvedilol 4 maal groter en de plasmaspiegel 5 maal hoger dan bij gezonde personen.

Hoewel de metabolieten van carvedilol vooral via de galwegen worden uitgescheiden, kan de rol van de actieve metabolieten, die door de nieren uitgescheiden worden, niet volledig uitgesloten worden; daarom moet eveneens een vermindering van de dosis overwogen worden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### *Cancerogenese*

Carvedilol heeft geen carcinogeen effect aangetoond gedurende carcinogeniteitsstudies uitgevoerd bij ratten en muizen waarbij dosissen tot respectievelijk 75 mg/kg/dag en 200 mg/kg/dag werden toegediend (hetzij 12 tot 16 keer de maximale dosis aanbevolen bij de mens (MRHD)).

#### *Mutagenese*

Carvedilol heeft bewezen niet mutageen zijn gedurende in vitro en in vivo testen bij zowel zoogdieren als niet-zoogdieren.

#### *Vruchtbaarheidsproblemen*

De toediening van toxische dosissen carvedilol ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 32$  keer de MRHD) bij de volwassen rat heeft een verminderde vruchtbaarheid aangetoond (verminderde koppeling, minder gele lichaampjes en implantatie).

#### *Teratogenese*

Carvedilol heeft bewezen geen enkel teratogeen effect te hebben gedurende studies bij dieren. Superieure dosissen van 60 mg/kg hebben de groei/ontwikkeling van jonge dieren vertraagd. Embryotoxische effecten (verhoogde mortaliteit na implantatie), maar geen misvormingen, werden waargenomen bij konijnen en ratten die dosissen gekregen hadden van respectievelijk 75 mg/kg en 200 mg/kg (24-32 keer de MRHD)

#### *Borstvoeding*

Studies uitgevoerd bij de rat hebben de uitscheiding van carvedilol en zijn metabolieten (net zoals bij andere  $\beta$ -blokkers) aangetoond in de melk. Het sterftecijfer 1 week na de geboorte was verhoogd bij jonge ratten die een dosis van 60 mg/kg/dag hadden gekregen (10 keer de MRHD in mg/m<sup>2</sup>) en meer gedurende het derde trimester tot dag 22 van de borstvoeding.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

**Kredex 6,25 mg tabletten:** lactosemonohydraat, saccharose, povidon K25, crospovidon type A, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, geel ijzeroxide (E172).

**Kredex 25 mg tabletten:** lactosemonohydraat, saccharose, povidon K25, crospovidon type A, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Kredex 6,25 mg tabletten: 3 jaar

Kredex 25 mg tabletten: 5 jaar

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Kredex 6,25 mg: 56 tabletten

Kredex 25 mg: 56 tabletten

Tabletten in alu/alu blisterverpakking.

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

*Verwijdering van niet-gebruikte of vervallen geneesmiddelen*

Lozing van farmaceutische producten in de omgeving moet tot een minimum beperkt worden.

Geneesmiddelen mogen niet in de riolering gegooid worden en men moet vermijden ze weg te gooien met het huisvuil.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Duitsland

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

Kredex 6,25 mg tabletten: BE182996

Kredex 25 mg tabletten: BE150875

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 april 1990

Datum van laatste verlenging: 13 september 2013

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST - DATUM VAN GOEDKEURING:**

11/2023 – 11/2023