

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

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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.

Carvedilol 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

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 over een of twee innames per dag. Tijdens de klinische proeven werd geen escapefenomeen vastgesteld. Bij matige leverinsufficiëntie moet een vermindering van de dosis overwogen worden. Daarna kan de dosering progressief verhoogd worden in functie van de klinische resultaten. Bij coronairlijders moet carvedilol progressief stopgezet worden (zie rubriek 4.4).

Chronische hartinsufficiëntie

Alvorens carvedilol 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 ($\frac{1}{2}$ tablet van 6,25 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.

In geval van bradycardie of verlenging van de AV-geleiding moet het digoxinegehalte aanvankelijk gecontroleerd worden.

Vervolgens, indien de symptomen van hartinsufficiëntieverergering of vaatverwijding zich stabiliseren, mag de dosering van carvedilol opnieuw met tussenstappen verhoogd worden. Indien echter de symptomatologie blijft aanhouden ondanks de aanpassing van de andere geneesmiddelen, is de onderhoudsdosis van carvedilol die in overweging moet genomen worden deze van de laagste tussenstap. In zeldzame gevallen kan het nodig zijn om de behandeling met carvedilol tijdelijk te onderbreken.

Als de behandeling met carvedilol langer dan een week wordt onderbroken, moet de therapie hervat worden met een lagere dosering (verdeeld over twee innames per dag) en daarna geleidelijk aan verhoogd worden volgens de hierboven vermelde doseringsaanbevelingen. Als de behandeling met carvedilol langer dan twee weken wordt onderbroken, moet de therapie hervat worden met een dosis van 3,125 mg (een halve tablet van 6,25 mg) volgens de hierboven vermelde doseringsaanbevelingen.

Chronische angina pectoris

De aanvangsdosis bedraagt 12,5 mg ($\frac{1}{2}$ 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.

Specifieke doseringsinstructies

Ouderen

Bij bejaarden bedraagt de aanbevolen maximale dagelijkse dosis 50 mg verdeeld over meerdere toedieningen (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische gegevens en de gegevens uit gepubliceerde klinische studies, die beschikbaar zijn voor de patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie, wijzen erop dat geen enkele wijziging van de doseringsaanbevelingen gerechtvaardigd is bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Carvedilol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met klinische verschijnselen van een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Zie rubriek 5.1 Farmacokinetische eigenschappen, Pediatrische patiënten voor meer informatie.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel hoeft niet noodzakelijk tijdens de maaltijden ingenomen te worden, maar bij patiënten die aan hartfalen lijden, is dit toch aan te raden om aldus de absorptie te vertragen en het risico op orthostatische hypotensie te verminderen.

Duur van de behandeling

De behandeling met carvedilol is een langdurige behandeling. Net als bij alle bètablokkers mag de behandeling niet plots worden stopgezet, maar moet de dosis geleidelijk aan worden verminderd met wekelijkse intervallen. Deze voorzorgsmaatregel is vooral belangrijk bij patiënten die op hetzelfde moment aan een coronaire hartziekte lijden.

4.3 Contra-indicaties

- Instabiele of gedecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekende klinische leverinsufficiëntie.

Zoals voor alle andere β -blokkers, is carvedilol tegenaangewezen in de volgende gevallen:

- AV-blok in tweede of derde graad (behalve met een permanente pacemaker).
- sick sinus syndroom (inclusief SA-blok).
- ernstige bradycardie (hartfrequentie < 50 slagen per minuut).
- 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).
- metabole acidose.
- onbehandeld feochromocytoom.

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 inotrop 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).

Diabetes

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.

Regelmatische 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). Over het algemeen kunnen bètablokkers de insulineresistentie verhogen en de symptomen van hypoglykemie maskeren. Uit talrijke studies is echter gebleken dat vaatverwijdende bètablokkers zoals carvedilol een gunstiger effect hebben op de glykemie en de lipidenprofielen. Er is vastgesteld dat carvedilol matige insulinesensibiliserende eigenschappen heeft en dat het bepaalde symptomen van het metabole syndroom kan verlichten.

Chronische arteriële insufficiëntie - ziekte van Raynaud

Bètablokkers 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 β -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 bètablokkers 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.

Risico op anafylactische reactie

Bij gebruik van β -blokkers kunnen patiënten die eerder ernstige anafylactische reacties op allerlei antigenen hebben vertoond sterker reageren op herhaalde toediening, of dit nu accidentele, diagnostische of therapeutische toediening is. Zulke patiënten reageren mogelijk niet op de gebruikelijke doses epinefrine die worden gebruikt om allergische reacties te behandelen.

Psoriasis

Bij patiënten met antecedenten van psoriasis bij behandeling met bètablokkers 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 bètablokker, een behandeling met een alfablokker dienen ingesteld te worden. Alhoewel carvedilol zowel een α - 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 bètablokkers kunnen pijn in de borst veroorzaken bij patiënten met angor van Prinzmetal. Alhoewel carvedilol, omwille van zijn alfablokkerende 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 traansecretie.

Ernstige huidreacties

Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse (TEN) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) gemeld tijdens de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.8). De behandeling met carvedilol moet definitief worden stopgezet bij patiënten met ernstige huidreacties die mogelijk te wijten zijn aan carvedilol.

Ontwenningssyndroom

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

Gezien de bètablokkerende werking van carvedilol, dient men, zoals met de bètablokkers, 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 carvedilol.

Lactose

Kredex bevat lactose. Patiënten met galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of een glucose-galactosemalabsorptiesyndroom (zeldzame erfelijke aandoeningen) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Saccharose

Kredex bevat saccharose. Patiënten met fructose-intolerantie, een glucose-galactosemalabsorptiesyndroom of een sucrase-isomaltasetekort (zeldzame erfelijke aandoeningen) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effecten van carvedilol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

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 20% hoger. Er is gebleken dat dit effect significant groter is bij mannen dan bij vrouwen. 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 en tacrolimus: 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.

Bovendien zijn er aanwijzingen dat CYP3A4 een rol speelt bij het metabolisme van carvedilol. Aangezien tacrolimus een substraat is van P-glycoproteïne en van CYP3A4, kan de farmacokinetiek ervan net door deze interactiemechanismen ook beïnvloed worden door carvedilol.

Effecten van andere geneesmiddelen en stoffen op de farmacokinetiek van carvedilol

Rifampicine: In een studie met 12 gezonde vrijwilligers, veroorzaakte de toediening van rifampicine een verlaging van de carvedilol plasmaspiegels van ongeveer 60%, waarschijnlijk door het induceren van P-glycoproteïne, met een vermindering van zowel de absorptie van carvedilol door de darmen als het antihypertensieve effect. De bètablokkerende werking moet nauwlettend in de gaten worden gehouden bij patiënten die op hetzelfde moment behandeld worden met carvedilol en rifampicine.

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 en paroxetine: 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-enantiomeer van 77%. Er was echter geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag tussen de twee groepen.

Het effect van een enkelvoudige dosis paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, op de farmacokinetiek van carvedilol is bestudeerd bij 12 gezonde personen na een enkelvoudige orale toediening. Ondanks een aanzienlijke toename van de blootstelling aan R- en S-carvedilol is er geen enkel klinisch effect waargenomen bij gezonde personen.

Alcohol: Het gelijktijdige gebruik van alcohol kan een invloed hebben op het antihypertensieve effect van carvedilol en verschillende bijwerkingen veroorzaken. Er is aangetoond dat het drinken van alcohol acute bloeddrukverlagende effecten veroorzaakt waardoor de daling van de bloeddruk door carvedilol nog sterker is. Aangezien carvedilol maar in beperkte mate in water oplosbaar is, maar wel oplosbaar in ethanol, kan de aanwezigheid van alcohol de snelheid en/of de mate van intestinale absorptie van carvedilol wijzigen door de oplosbaarheid ervan te verhogen. Bovendien is er aangetoond dat carvedilol gedeeltelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2E1, een enzym waarvan bekend is dat het zowel gestimuleerd als geremd wordt door alcohol.

Pompelmoessap: Er is aangetoond dat het drinken van één enkele dosis van 300 ml pompelmoessap leidt tot een AUC-waarde van carvedilol die 1,2 maal hoger is, vergeleken met wanneer er water wordt gedronken. De klinische relevantie van deze waarneming mag dan wel niet duidelijk vastgesteld zijn, toch wordt aan de patiënten aangeraden om niet op hetzelfde moment pompelmoessap te drinken, in ieder geval zolang de relatie dosis/respons niet is aangetoond.

Farmacodynamische interacties

Insuline, orale hypoglycemiërende middelen : middelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale hypoglycemiërende 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 bètablokkerende 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.

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

Digoxine: gelijktijdige toediening van bètablokkers en digoxine kan de atrioventriculaire geleidingstijd extra verlengen (zie rubriek 4.4).

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.

Non-dihydropyridine-calciumantagonisten, amiodaron of andere antiaritmica:

- calciumantagonisten van het type verapamil, diltiazem: in combinatie met carvedilol verhogen deze producten het risico op atrioventriculaire geleidingsstoornissen en hartfalen (synergische werking). Geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (in zeldzame gevallen gepaard gaande met hemodynamische wijzigingen) zijn waargenomen bij gelijktijdige behandeling met carvedilol en diltiazem. Net zoals bij andere middelen met bètablokkerende eigenschappen wordt aangeraden om zowel het ecg als de bloeddruk regelmatig te controleren indien carvedilol oraal toegediend moet worden met calciumantagonisten zoals verapamil of diltiazem.
- 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.
- 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 β -blokker kan hun hypotensieve en bradycardiserende werkingen versterken. Een dergelijke combinatie wordt dan ook afgeraden. Wanneer deze combinatie beëindigd wordt, dient eerst de β -blokker gestopt te worden. De toediening van clonidine zal meerdere dagen later beëindigd worden door geleidelijk de dosis te verminderen.

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).

Bètablokkers onder de vorm van oogdruppels: gelijktijdig gebruik van carvedilol met andere bètablokkers gebruikt onder de vorm van oogdruppels kan de bijwerkingen van de bètablokkers 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-agonistische bronchodilatoren: niet-cardioselectieve bètablokkers neutraliseren de bronchusverwijdende effecten van bèta-agonistische bronchodilatoren. Aangeraden wordt om patiënten zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Doordat bètablokkers 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 bètablokkers kunnen ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij zuigelingen, voornamelijk bradycardie.

Andere effecten van alfa- en bètablokkers zijn het peri-en neonataal distress syndroom.

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

Kredex mag niet gebruikt worden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er bestaan geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid bij de mens.

De toediening van carvedilol in toxische doses aan vrouwelijke volwassen ratten had een verminderde vruchtbaarheid tot gevolg.

Zie rubriek 5.3.

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

De beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om het machines te bedienen is niet bestudeerd.

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 carvedilol aangeraden niet te rijden noch machines te gebruiken in geval van duizeligheid 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).

Samenvatting van de Productkenmerken

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Bronchitis, pneumonie, infectie bovenste luchtwegen, 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)

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, zwaarmoedige stemming
Soms: Slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Vertigo, hoofdpijn
Vaak: Syncope, presyncope
Soms: Paraesthesie

Oogaandoeningen

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

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Hartfalen
Vaak: Bradycardie, oedeem, hypervolemie, vasthouden water
Soms: Hartblok atrioventriculair, angina pectoris

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Droge mond
Vaak: Nausea, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn
Soms: Obstipatie

Samenvatting van de Productkenmerken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Transaminasen alanine aminotransferase (ALAT) en aspartaat aminotransferase (ASAT) en gamma-glutamyltransferase 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) (zie rubriek 4.4)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

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), urinelozingsaandoening

Zeer zelden: Urine-incontinentie bij vrouwen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: Erectiele disfunctie

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 myocardinfarct).

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 hallucinaties veroorzaken.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen van overdosering

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 van overdosering

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.
- 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 inotrop 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 β -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.

Symptomen van vergiftiging

Belangrijke 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: alfa- en bètareceptorblokkers, ATC-code: C07AG02.

Werkingsmechanisme

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren (*R*- en *S*-carvedilol) en is zowel een alfa- als een bètablokker. Het blokkeren van de bèta-adrenerge receptoren is geassocieerd met het *S*-enantiomeer en is niet-selectief voor de β_1 - en β_2 -adrenerge receptoren, terwijl beide enantiomeren dezelfde specifieke blokkerende eigenschappen hebben voor de α_1 -adrenerge receptoren. In hoge concentraties heeft carvedilol ook een zwakke tot matige calciumkanaal-blokkerende werking. Het heeft een intrinsieke sympathicomimetische werking en heeft (net als propranolol) een stabiliserend effect op de membranen.

Farmacodynamische effecten

Naast de cardiovasculaire effecten als gevolg van het blokkeren van de bèta-adrenerge receptoren, die in de volgende rubriek uitvoeriger beschreven worden, vermindert carvedilol de perifere vaatweerstand door het selectief blokkeren van de α_1 -adrenerge receptoren. Bovendien kan de calciumkanaal-blokkerende werking ervan de doorbloeding verhogen in de specifieke vaatbedden zoals de cutane circulatie. Door de bètablokkerende werking onderdrukt carvedilol het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, waardoor het vrijkomen van renine wordt verminderd en vochtophoping niet veel meer optreedt. Het verzwakt de stijging van de bloeddruk door fenylefrine, een α_1 -adrenerge receptoragonist, maar niet de stijging door angiotensine II.

Er is ook aangetoond dat carvedilol orgaanbeschermende effecten heeft, die waarschijnlijk, ten minste gedeeltelijk, voortkomen uit extra eigenschappen die verder gaan dan het blokkeren van de adrenerge receptoren. Het bezit ook krachtige antioxiderende eigenschappen die met beide enantiomeren geassocieerd worden en het elimineert reactieve zuurstofradicalen. Tijdens klinische studies is vastgesteld dat de oxidatieve stress verminderd was dankzij het meten van diverse markers bij patiënten die een chronische behandeling met carvedilol krijgen. Het heeft bovendien antiproliferatieve effecten op de menselijke gladde vaatspieren.

Carvedilol heeft geen enkel ongewenst effect op het lipidenprofiel. De verhouding HDL/LDL (verhouding tussen lipoproteïnen met hoge dichtheid en lipoproteïnen met lage dichtheid) blijft normaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies hebben de volgende resultaten voor carvedilol opgeleverd:

Hypertensie

Carvedilol verlaagt de arteriële bloeddruk bij patiënten met hypertensie dankzij een bètablokkerend effect in combinatie met een door α_1 -receptor gemedieerde vasodilatatie. Bepaalde beperkingen van de klassieke bètablokkers lijken niet van toepassing te zijn op bepaalde vaatverwijdende bètablokkers zoals carvedilol. In tegenstelling tot wat waargenomen wordt met zuivere bètablokkers, gaat de daling van de bloeddruk niet gepaard met een gelijktijdige toename van de totale perifere weerstand. De hartslag daalt lichtjes. De nierdoorbloeding en de nierfunctie blijven behouden bij patiënten met hypertensie. Er is aangetoond dat carvedilol het slagvolume handhaaft en de totale perifere weerstand vermindert. Carvedilol brengt de bloedtoevoer naar verschillende organen en vaatbedden niet in gevaar, waaronder de nieren, skeletspieren, onderarmen, benen, huid, hersenen of halsslagerader. Er is een lagere incidentie van koude ledematen en snelle vermoeidheid tijdens lichaamsbeweging. Tijdens verschillende gecontroleerde, dubbelblinde studies is het langetermijneffect van carvedilol op hypertensie aangetoond.

Patiënten met hypertensie die aan nierinsufficiëntie lijden

Uit verschillende open-label studies is gebleken dat carvedilol werkzaam is bij patiënten met renale hypertensie. Dat is ook het geval bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, patiënten die hemodialyse ondergaan of patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Carvedilol leidt tot

Samenvatting van de Productkenmerken

een geleidelijke verlaging van de bloeddruk, zowel op de dagen met als de dagen zonder dialyse, en de bloeddrukverlagende effecten zijn vergelijkbaar met de effecten die waargenomen worden bij patiënten met een normale nierfunctie.

De resultaten uit vergelijkende studies bij patiënten die hemodialyse ondergingen, leiden tot de conclusie dat carvedilol doeltreffender was dan calciumantagonisten en dat het beter verdragen werd.

Coronaire hartziekte

Bij patiënten met een coronaire hartziekte vertoonde carvedilol anti-ischemische (verbetering van de totale inspanningsduur, van het tijdstip tot ST-segmentdepressie van 1 mm en van het optreden van een angina-aanval) en anti-angineuze eigenschappen, die behouden bleven tijdens een langdurige behandeling. Studies naar een acute hemodynamische respons hebben aangetoond dat carvedilol de zuurstofbehoefte van het myocard en de sympathische hyperactiviteit significant verlaagt. Het verlaagt ook de preload (pulmonale arteriële druk en geblokkeerde pulmonale capillaire wiggedruk) en de postload (totale perifere weerstand) van het myocard.

Chronisch hartfalen

Carvedilol verlaagt significant de mortaliteit en de ziekenhuisopnames en het verbetert de symptomen en de linkerventrielfunctie bij patiënten met ischemisch of niet-ischemisch chronisch hartfalen. Het effect van carvedilol is dosisafhankelijk.

Patiënten met chronisch hartfalen en nierinsufficiëntie

Carvedilol verlaagt de morbiditeit en mortaliteit bij dialysepatiënten met gedilateerde cardiomyopathie, net als de mortaliteit door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door hartfalen of de eerste ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen met een lichte tot matige niet-dialyseafhankelijke chronische nierziekte. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met een groot aantal patiënten (> 4.000) met een lichte tot matige chronische nierziekte pleit voor een behandeling met carvedilol bij patiënten met een linkerventrikeldisfunctie met of zonder symptomatisch hartfalen om het percentage mortaliteit door alle oorzaken en ook het percentage aan hartfalen gerelateerde voorvallen te verminderen.

Ventrikeldisfunctie als gevolg van een acuut myocardiinfarct

In een placebogecontroleerde dubbelblinde studie bij 1.959 patiënten die onlangs een myocardiinfarct hebben gehad, met een linkerventriekjectiefractie $\leq 40\%$ of een wandbewegingsindex $\leq 1,3$ (met of zonder symptomatisch hartfalen), is niet aangetoond dat carvedilol een van de coprimaire evaluatiecriteria statistisch significant vermindert: mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen (vermindering met 8% ten opzichte van placebo, $p = 0,297$). Het middel vermindert echter wel significant de mortaliteit door alle oorzaken met 23% ($p = 0,031$), de mortaliteit door alle oorzaken of niet-fataal myocardiinfarct met 41% ($p = 0,014$). Bovendien blijkt uit een post-hocanalyse dat carvedilol het aantal overlijdens of ziekenhuisopnames om ernstige cardiovasculaire redenen significant verminderde met 17% ($p = 0,019$).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld gezien het beperkte aantal studies en de omvang ervan. De beschikbare studies waren specifiek gericht op de behandeling van hartfalen bij pediatrische patiënten, waarvan de kenmerken en de etiologie echter verschillen van die van de ziekte bij volwassenen. Een bepaald aantal voorbereidende en observationele studies naar deze aandoening, en dan met name studies naar hartfalen als gevolg van spierdystrofie, mag dan wel op de mogelijkheid van gunstige effecten van carvedilol gewezen hebben, toch zijn de werkzaamheidsgegevens uit gecontroleerde, gerandomiseerde studies tegenstrijdig en niet overtuigend.

De veiligheidsgegevens uit deze studies wijzen erop dat de bijwerkingen doorgaans vergelijkbaar waren tussen de groep patiënten die met carvedilol werden behandeld en de controlegroep. Gezien het geringe aantal deelnemers in vergelijking met studies die bij volwassenen zijn uitgevoerd en gezien het algemene ontbreken van een optimaal doseringsschema voor kinderen en volwassenen, zijn de

beschikbare gegevens echter onvoldoende om een pediatrisch veiligheidsprofiel voor carvedilol op te stellen. Het gebruik van carvedilol bij pediatrische patiënten vormt dus een veiligheidsprobleem en wordt niet aangeraden gezien het ontbreken van overtuigende gegevens over de daaraan verbonden voordelen en risico's (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde personen wordt carvedilol, na orale inname van een capsule van 25 mg, snel geabsorbeerd, met maximale plasmaconcentraties (C_{\max}) van 21 mg/l die na ongeveer 1,5 uur bereikt worden (t_{\max}). De C_{\max} -waarden vertonen een lineaire correlatie met betrekking tot de dosis. Na orale toediening ondergaat carvedilol een uitgebreid first-pass metabolisme, wat leidt tot een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 25% bij gezonde mannelijke personen. Carvedilol is een racemisch mengsel en de *S*-enantiomeer lijkt sneller gemetaboliseerd te worden dan de *R*-enantiomeer, met een absolute orale biologische beschikbaarheid van 15% voor de *S*-enantiomeer en van 31% voor de *R*-enantiomeer. De maximale plasmaconcentraties van *R*-carvedilol zijn ongeveer 2 keer zo hoog als die van *S*-carvedilol.

In-vitrostudies hebben aangetoond dat carvedilol een substraat is van de effluxtransporter P-glycoproteïne. De rol die P-glycoproteïne speelt bij de biologische beschikbaarheid van carvedilol is ook *in vivo* bevestigd bij gezonde personen.

De inname van voedsel heeft geen enkele invloed op de biologische beschikbaarheid van de maximale plasmaconcentratie, hoewel het langer duurt om dit maximum te bereiken.

Distributie

Carvedilol is een zeer lipofiele verbinding, met een plasma-eiwitbinding van ongeveer 95%. Het distributievolume ervan ligt tussen 1,5 en 2 l/kg.

Biotransformatie

Bij de mens wordt carvedilol uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, via oxidatie en conjugatie, tot verschillende metabolieten die hoofdzakelijk in de gal geëlimineerd worden. Bij dieren is een enterohepatische circulatie van de moederstof waargenomen.

Door demethylering en hydroxylering ter hoogte van de fenolring ontstaan drie metabolieten met een bètablokkerende werking. Preklinische studies hebben aangetoond dat het bètablokkerende effect van de metaboliet 4'-hydroxyfenol ongeveer 13 keer krachtiger is dan dat van carvedilol. Vergeleken met carvedilol vertonen de drie actieve metabolieten een zwakke vaatverwijdende werking. Bij de mens zijn de concentraties van de drie actieve metabolieten ongeveer 10 keer lager dan die van de moederstof. Twee van de hydroxycarbazoolmetabolieten van carvedilol zijn uiterst krachtige antioxidanten, met een kracht die 30 tot 80 keer hoger is dan die van carvedilol.

Farmacokinetische studies bij de mens hebben aangetoond dat het oxidatieve metabolisme van carvedilol stereoselectief is. De resultaten van een *in-vitro* studie tonen aan dat verschillende isoenzymen van het cytochroom P450 een rol kunnen spelen bij de oxidatie en de hydroxylering, met name CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 en CYP1A2.

Studies die uitgevoerd zijn bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten hebben aangetoond dat de *R*-enantiomeer hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2D6. De *S*-enantiomeer wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP2C9.

Genetisch polymorfisme

De resultaten van farmacokinetische klinische studies die uitgevoerd zijn bij de mens hebben aangetoond dat CYP2D6 een grote rol speelt bij het metabolisme van *R*- en *S*-carvedilol. Bijgevolg verhogen de plasmaconcentraties van *R*- en *S*-carvedilol bij trage CYP2D6-metaboliseerders. Het belang van het CYP2D6-genotype voor de farmacokinetiek van *R*- en *S*-carvedilol is bevestigd tijdens populatiefarmacokinetische studies, maar andere studies hebben deze waarneming niet bevestigd. De conclusie is dat de klinische significantie van het genetisch polymorfisme van CYP2D6 beperkt kan zijn. Deze evaluatie is ook onderbouwd door waarnemingen waaruit blijkt dat de verschillen in farmacokinetische eigenschappen die het gevolg zijn van het polymorfisme van CYP2D6 geen enkel significant effect hadden op de farmacokinetische respons bij gezonde vrijwilligers. Er bestond ook

geen enkel verband tussen het genotype of het CYP2D6-fenotype en de dosis carvedilol of het aantal bijwerkingen bij patiënten met hartfalen.

Eliminatie

Na de orale toediening van een enkele dosis van 50 mg carvedilol wordt ongeveer 60% binnen de 11 dagen in de gal uitgescheiden en via de feces geëlimineerd in de vorm van metabolieten. Na de toediening van een enkele orale dosis wordt slechts ongeveer 16% via de urine uitgescheiden in de vorm van carvedilol of van de metabolieten ervan. De uitscheiding via de urine van het onveranderd geneesmiddel is minder dan 2%. Na een intraveneus infuus van 12,5 mg bij gezonde vrijwilligers is de plasmaklaring van carvedilol ongeveer 600 ml/min en bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ervan ongeveer 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van een capsule van 50 mg, die waargenomen is bij dezelfde personen, bedroeg 6,5 uur, wat in feite overeenkomt met de absorptiehalfwaardetijd vanuit de capsule. Na orale toediening is de totale lichaamsklaring van *S*-carvedilol ongeveer twee keer zo hoog als die van *R*-carvedilol.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is gebleken dat de binding van carvedilol aan de adrenerge receptoren, gemeten door RIA, en de kinetiek van de enantiomeren ervan dosisafhankelijk zijn, met een soepel algemeen lineair verband tussen de respons op de behandeling, gemeten door een verhoging van de hartslag bij inspanning (ergometrie) en de dosis uitgedrukt in logaritmische waarde, de concentraties uitgedrukt in logaritmische waarden van de *S*-enantiomeer, en de bezetting van de bèta1-adrenerge receptoren. Op gelijkaardige wijze als bij andere bètablokkers bestaat er ook hier een tijdelijke divergentie tussen de blootstelling aan het geneesmiddel en het farmacodynamische effect, want het maximale effect op de hartslag en de bloeddruk wordt later bereikt dan de maximale plasmaconcentraties. Er is aangetoond dat de metabolische verschillen die te maken hebben met de verschillende CYP2D6-geotypes leiden tot aanzienlijke farmacokinetische variaties, maar dat ze geen enkel effect hebben op de hartslag, de bloeddruk of de bijwerkingen, waarschijnlijk omdat dit gecompenseerd wordt door actieve metabolieten en een afgevlakt algemeen verband tussen concentratie en effect. In feite, zoals eerder al gezegd in deze rubriek, worden het verband tussen dosis en effect en de farmacokinetische/farmacodynamische relatie van carvedilol bepaald door complexe interacties tussen de kinetiek en de dynamiek, de eiwitbinding en de rol van de actieve metabolieten die specifiek zijn voor de enantiomeren.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Kinderen

Bij kinderen en adolescenten bleek de aan het gewicht aangepaste klaring significant hoger te zijn dan bij volwassenen.

Ouderen

De leeftijd heeft geen enkel statistisch significant effect op de farmacokinetiek van carvedilol bij patiënten met hypertensie.

Patiënten met hartfalen

In een onderzoek bij 24 Japanse 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.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij cirrosepatiënten is de biologische beschikbaarheid van carvedilol 4 maal groter en de plasmaspiegel 5 maal hoger dan bij gezonde personen. Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aangezien carvedilol hoofdzakelijk via de feces wordt geëlimineerd, is een significante accumulatie bij patiënten met nierinsufficiëntie weinig waarschijnlijk.

Bij patiënten met renale hypertensie veranderen de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC), de eliminatiehalfwaardetijd en de C_{\max} niet significant. De uitscheiding via de nieren van het onveranderd geneesmiddel vermindert bij patiënten met nierinsufficiëntie; de veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen zijn echter maar beperkt (zie rubriek 4.2).

Carvedilol wordt tijdens een dialyse niet geëlimineerd omdat het niet door het dialysemembraan gaat, waarschijnlijk als gevolg van de hoge plasma-eiwitbinding.

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 38 tot 100 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 (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 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 (38 tot 100 keer de MRHD).

Borstvoeding

Studies uitgevoerd bij de rat hebben de uitscheiding van carvedilol en zijn metabolieten (net zoals bij andere β -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/m²) 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

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

Goedkeuringsdatum: 09/2024