

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Carve TAD® 6,25 mg Tabletten Carve TAD® 12,5 mg Tabletten Carve TAD® 25 mg Tabletten				<i>Erwachsene</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg einmal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg/Tag fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis weiter schrittweise in Abständen von zwei Wochen oder seltener erhöht werden. Dabei liegt die empfohlene maximale Tagesdosis bei 100 mg, aufgeteilt auf 2 Dosen (zweimal täglich).	mg zweimal täglich erhöht werden. Die Dosierung sollte bis zum höchstverträglichen Niveau erhöht werden. Die empfohlene maximale Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich für alle Patienten mit einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz und Patienten mit einer leichten bis mittelschweren kongestiven Herzinsuffizienz, die unter 85 kg wiegen und 50 mg zweimal täglich für Patienten mit einer leichten bis mittelschweren kongestiven Herzinsuffizienz die über 85 kg wiegen.
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG - 6,25 mg: Jede Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol. - 12,5 mg: Jede Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol. - 25 mg: Jede Tablette enthält 25 mg Carvedilol.				<i>Ältere Patienten</i> Die empfohlene Anfangsdosis bei Hypertonie beträgt 12,5 mg einmal täglich. Diese Dosis kann auch für die weiterführende Behandlung ausreichend sein. Ist das therapeutische Ansprechen bei dieser Dosierung unzureichend, kann die Dosis jedoch weiter schrittweise in Intervallen von mindestens zwei Wochen bis zu der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 50 mg einmal täglich oder in geteilten Dosen erhöht werden.	Zu Beginn der Behandlung oder infolge einer Steigerung der Dosis kann es insbesondere bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und/oder unter einer hoch dosierten Diuretika-Behandlung zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome der Herzinsuffizienz kommen. In der Regel wird dadurch kein Absetzen der Behandlung erforderlich, die Dosis sollte jedoch nicht erhöht werden. Der Patient ist von einem Arzt/Kardiologen nach Behandlungsbeginn oder nach Erhöhung der Dosis zwei Stunden lang zu überwachen. Vor jeder Erhöhung der Dosis ist eine Untersuchung auf potentielle Symptome einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder auf Symptome einer übermäßigen Vasodilatation (z.B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus) durchzuführen. Eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention wird durch Erhöhung der Dosis des Diuretikums behandelt und die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, solange der Patient nicht stabilisiert ist. Falls eine Bradykardie auftritt oder falls die AV-Leitung verlängert ist, sollte zuerst der Digoxin-Spiegel überwacht werden. Gelegentlich kann es erforderlich sein, die Dosis von Carvedilol zu verringern oder die gesamte Behandlung zeitweilig zu unterbrechen. Auch in diesen Fällen kann die Einstellung der Dosis von Carvedilol oft erfolgreich fortgesetzt werden.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung				Chronisch stabile Angina pectoris: Es wird eine zweimalige Einnahme pro Tag empfohlen.	Im Falle eines nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM) oder eines insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) sind die Nierenfunktion, die Thrombozyten und die Glucose regelmäßig während der Dosiseinstellung zu überwachen. Nach der Dosiseinstellung kann jedoch die Häufigkeit der Kontrollen reduziert werden.
	- 6,25 mg	- 12,5 mg	- 25 mg		
Lactose	68,64 mg	137,28 mg	80,75 mg	<i>Erwachsene</i> Die Anfangsdosis beträgt 12,5 mg zweimal täglich an den ersten beiden Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt.	Wurde Carvedilol länger als eine Woche abgesetzt, ist die Behandlung erneut mit einer niedrigeren Dosis zweimal täglich und einer schrittweisen Erhöhung gemäß den oben angeführten Empfehlungen zu beginnen.
Sucrose	5 mg	10 mg	60 mg		
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.				<i>Ältere Patienten</i> Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg zweimal täglich an zwei Tagen. Danach wird die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg zweimal täglich fortgesetzt, was die empfohlene maximale Tagesdosis darstellt.	Wie bei allen Betablockern sollte die Behandlung nicht plötzlich beendet, sondern schrittweise in wöchentlichen Abständen reduziert werden. Dies ist besonders wichtig
3. DARREICHUNGSFORM Tablette				Herzinsuffizienz: Carvedilol wird bei mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur konventionellen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren angewendet. Der Patient sollte klinisch stabil sein (keine Veränderung bei der NYHA-Klassifikation, keine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss seit mindestens 4 Wochen vor der Behandlung stabil sein. Außerdem sollte der Patient eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen, die Herzfrequenz sollte >50 Schläge pro Minute betragen und der systolische Blutdruck sollte >85 mm Hg (siehe Abschnitt 4.3) sein.	
Aussehen: - 6,25 mg: Ovale, leicht bikonvexe, weiße Tablette mit der Kennzeichnung S2 auf einer Seite und einer Kerbe auf der Rückseite. - 12,5 mg: Ovale, leicht bikonvexe, weiße Tablette mit der Kennzeichnung S3 auf einer Seite und einer Kerbe auf der Rückseite. - 25 mg: Runde, leicht bikonvexe, weiße Tablette mit abgeschrägten Kanten und einer Kerbe auf einer Seite.				4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete Essenzielle Hypertonie Chronisch stabile Angina pectoris Zusätzliche Behandlung einer mittelschweren bis schweren stabilen chronischen Herzinsuffizienz	Besondere Dosierungsanweisungen Wie bei allen Betablockern sollte die Behandlung nicht plötzlich beendet, sondern schrittweise in wöchentlichen Abständen reduziert werden. Dies ist besonders wichtig
Die - 6,25 mg, - 12,5 mg und - 25 mg Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.					
4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete Essenzielle Hypertonie Chronisch stabile Angina pectoris Zusätzliche Behandlung einer mittelschweren bis schweren stabilen chronischen Herzinsuffizienz				4.2. Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Essenzielle Hypertonie: Carvedilol kann allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva, insbesondere mit Thiaziddiuretika zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden. Es wird eine tägliche Einmaldosierung empfohlen, die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt 25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis 50 mg.	
4.2. Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Essenzielle Hypertonie: Carvedilol kann allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva, insbesondere mit Thiaziddiuretika zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden. Es wird eine tägliche Einmaldosierung empfohlen, die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt 25 mg und die empfohlene maximale Tagesdosis 50 mg.					

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

bei Patienten mit gleichzeitiger koronarer Herzerkrankung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Pharmakokinetische Daten und klinische Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Niereninsuffizienz) deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz nicht erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).	– Unbehandeltes Phäochromozytom – Metabolische Azidose – Schwere periphere arterielle Kreislaufstörungen – Begleitende intravenöse Behandlung mit Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5)	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung: Carvedilol darf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einer bronchospastischen Komponente, die weder eine orale, noch inhalative Medikation erhalten, nur mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchospasmen kann infolge eines möglichen Anstiegs des Atemwegswiderstands Atemnot auftreten. Zu Behandlungsbeginn und nach einer Dosissteigerung von Carvedilol müssen die Patienten streng überwacht werden und die Dosierung von Carvedilol sollte reduziert werden, wenn sich während der Behandlung Hinweise auf einen Bronchospasmus ergeben.
Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	Diabetes mellitus: Bei der Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten bei Patienten mit Diabetes mellitus ist Vorsicht geboten, da sich die Ergebnisse der Blutzuckerkontrolle verschlechtern oder die frühen Anzeichen einer akuten Hypoglykämie eventuell maskiert oder abgeschwächt sein können. Bei insulinabhängigen Patienten werden im Allgemeinen Alternativen zu Betablockern bevorzugt. Daher ist bei diabetischen Patienten die regelmäßige Überwachung des Blutzuckers erforderlich, wenn Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten erstmals verabreicht oder in der Dosierung erhöht werden, und die hypoglykämische Therapie muss entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).
Pädiatrische Population Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt nur unzureichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol.	Chronische kongestive Herzinsuffizienz: Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz kann während der Phase der Dosissteigerung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten eine Verschlechterung der Herzfunktion oder der Flüssigkeitsretention auftreten. Wenn solche Symptome auftreten, muss die Dosierung des Diuretikums erhöht werden und Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten dürfen in der Dosierung nicht weiter erhöht werden, bis sich eine klinische Stabilität einstellt. Gelegentlich kann es notwendig sein, die Dosierung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten zu senken bzw. das Arzneimittel in seltenen Fällen auch abzusetzen. Solche Episoden schließen eine spätere erfolgreiche Titration von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten nicht aus.	Auch nach längerem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucosekonzentration erforderlich.
Ältere Patienten Ältere Patienten können empfindlicher auf die Wirkungen von Carvedilol reagieren und sind sorgfältiger zu beobachten.	Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten müssen in Kombination mit Digitalisglykosiden mit Vorsicht angewendet werden, da beide Arzneimittel die AV-Überleitungszeit verlängern können (siehe Abschnitt 4.5).	Periphere Gefäßerkrankung und Raynaud-Krankheit: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten müssen bei Patienten mit einer peripheren Gefäßerkrankung (wie z. B. die Raynaud Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Symptome einer arteriellen Insuffizienz auslösen oder verschlimmern können.
Art der Anwendung Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Tabletten müssen nicht während einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz ihre Carvedilol-Medikation mit Nahrungsmitteln einnehmen, damit eine langsamere Absorption möglich ist und das Risiko einer orthostatischen Hypotension verringert wird.	Nierenfunktion bei kongestiver Herzinsuffizienz: Bei chronischen Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolischer Blutdruck < 100 mmHg), ischämischer Herzerkrankung und diffusen Gefäßerkrankungen, und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz wurde unter Therapie mit Carvedilol eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Bei chronischen HI-Patienten mit diesen Risikofaktoren muss während der Doseinstellung mit Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten die Nierenfunktion überwacht und das Arzneimittel abgesetzt oder in der Dosis vermindert werden, wenn eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz auftritt.	Thyreotoxikose: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten können die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.
4.3 Gegenanzeigen – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile – Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz. – Herzinsuffizienz der NYHA Klasse IV der Herzinsuffizienzklassifizierung, bei der eine intravenöse inotrope Behandlung erforderlich ist – Obstruktive Atemwegserkrankung – Bronchospasmus oder Asthma in der Vorgeschichte. – Klinisch manifeste Leberfunktionsstörung – Atrioventrikulärer (AV)-Herzblock 2. und 3. Grades (außer im Fall eines auf Dauer eingesetzten Herzschrittmachers). – Schwere Bradykardie (<50 Schläge pro Minute) – Sinusknotensyndrom (einschl. sinuatrialer Block) – Kardiogener Shock – Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck < 85 mm Hg) – Prinzmetal Angina	Linksventrikuläre Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt: Vor Beginn der Therapie mit Carvedilol muss der Patient mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt hämodynamisch stabil sein und sollte während der letzten vorangegangenen 48 Stunden einen ACE-Hemmer erhalten haben. Die Dosis des ACE-Hemmers sollte während der letzten vorangegangenen 24 Stunden stabil geblieben sein.	Bradykardie: Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten können eine Bradykardie auslösen. Wenn sich der Puls eines Patienten auf weniger als 55 Schläge pro Minute verlangsamt, muss die Dosierung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten reduziert werden.
		Herzblock ersten Grades: Aufgrund seiner negativ dromotropen Wirkung sollte Carvedilol an Patienten mit einem Herzblock

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

ersten Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.	Obwohl Carvedilol sowohl alpha-, als auch beta-blockierende pharmakologische Eigenschaften aufweist, liegen zur Anwendung von Carvedilol bei dieser Erkrankung keine Erfahrungen vor. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten an Patienten verabreicht werden, bei denen ein Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms besteht.	<u><i>Einfluss von Carvedilol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel</i></u>
Überempfindlichkeit: Bei der Verabreichung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten an Patienten mit schweren Hypersensibilitätsreaktionen in der Vergangenheit und an Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie, ist mit besonderer Vorsicht vorzugehen, da Betablocker sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von Überempfindlichkeitsreaktionen verstärken.	Prinzmetal-Angina pectoris: Wirkstoffe mit einem nicht-selektiven betablockierenden Wirkschema können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina Brustschmerzen auslösen. Zu diesen Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen mit Carvedilol vor, auch wenn die alphablockierende Wirkung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten solche Symptome eventuell verhindern könnte. Bei der Verabreichung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten an Patienten, bei denen ein Verdacht auf Prinzmetal-Angina besteht, ist Vorsicht geboten.	Carvedilol ist sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor des p-Glykoproteins. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die vom p-Glykoprotein transportiert werden, durch die gleichzeitige Gabe von Carvedilol erhöht wird. Außerdem kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch andere Induktoren und Inhibitoren des p-Glykoproteins verändert werden.
Risiko einer anaphylaktischen Reaktion: Während der Einnahme von β-Rezeptorenblockern können Patienten, die in ihrer Vorgeschichte schwere anaphylaktische Reaktionen auf eine Vielzahl von Allergenen aufweisen, empfindlicher auf wiederholte Exposition reagieren, sei diese versehentlich, diagnostisch oder therapeutisch. Solche Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die üblichen Dosen von Epinephrin an, die zur Behandlung allergischer Reaktionen verwendet werden.	Kontaktlinsen: Träger von Kontaktlinsen müssen auf die Möglichkeit einer verminderten Tränenflüssigkeitsbildung hingewiesen werden.	Digoxin: In einigen Studien mit gesunden Probanden und mit Patienten mit Herzinsuffizienz konnte ein um bis zu 20 % erhöhter Digoxin-Serumspiegel gezeigt werden. Eine wesentlich größere Wirkung wurde bei männlichen Patienten im Vergleich zu Patientinnen beobachtet. Deshalb wird zur engmaschigen Überwachung der Digoxin-Werte geraten, wenn die Therapie mit Carvedilol begonnen, angepasst oder abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4). Carvedilol hat keine Wirkung auf intravenös verabreichtes Digoxin.
Schwere Hautreaktionen: Sehr seltene Fälle von schweren Hautreaktionen, wie z. B. toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), wurden während der Behandlung mit Carvedilol berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8). Carvedilol sollte bei Patienten, die schwere Hautreaktionen haben, die möglicherweise Carvedilol zugeschrieben werden können, dauerhaft abgesetzt werden.	Absetzerscheinungen: Die Behandlung mit Carvedilol sollte nicht plötzlich abgebrochen werden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Das Absetzen von Carvedilol sollte (über einen Zeitraum von 2 Wochen) ausschleichend erfolgen.	Cimetidin: Erhöht die AUC um ca. 30 %, verursacht jedoch keine Änderung bei C_{max}. Es ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Inhibitoren für Mischfunktionsoxidasen wie z. B. Cimetidin erhalten, da die Serumwerte hierbei erhöht sein können. Jedoch auf Grundlage der relativ geringen Wirkung von Cimetidin auf die Arzneimittelkonzentration von Carvedilol ist die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch bedeutsame Interaktion minimal.
Psoriasis: Patienten, bei denen in der Vorgeschichte in Zusammenhang mit einer Betablockertherapie Psoriasis auftrat, dürfen Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten erst nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen einer Behandlung anwenden.	Lactose: Dieses Medikament enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten nicht einnehmen.	Ciclosporin und Tacrolimus: Zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, zeigten eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen nach Beginn der Carvedilol-Therapie. Es scheint, dass Carvedilol die Verfügbarkeit von oral aufgenommenem Ciclosporin um ca. 10 – 20 % steigert. Zur Erhaltung des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels war eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis bei diesen Patienten um durchschnittlich 10 - 20 % erforderlich. Der Mechanismus für die Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit der Hemmung der Aktivität des P-Glykoproteins im Darm verbunden sein. Aufgrund breiter interindividueller Schwankungen bei der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentrationen nach Beginn der Carvedilol-Therapie engmaschig zu überwachen und die Dosierung von Ciclosporin entsprechend anzupassen. Im Falle einer i.v. Gabe von Ciclosporin wird keine Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass CYP3A4 am Metabolismus von Car-
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Es gibt eine Reihe an wichtigem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (wie z. B.: Digoxin, Ciclosporin, Rifampicin, anästhetische Wirkstoffe, Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen. Siehe Abschnitt 4.5).	Sucrose: Dieses Medikament enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Carve TAD - 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten nicht einnehmen.	
Gleichzeitige Einnahme von Debrisoquin: Patienten, von denen bekannt ist, dass sie Debrisoquin schlecht metabolisieren können, sind während des Beginns der Therapie genau zu.	Dopinghinweis: Die Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Carve TAD 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.	
Phäochromozytom: Bei Patienten mit einem Phäochromozytom sollte vor der Verabreichung eines beta-blockierenden Wirkstoffs die Therapie zunächst mit einem alphablockierenden Wirkstoff begonnen werden.	4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Pharmakokinetische Wechselwirkungen	

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

vedilol beteiligt ist. Da Tacrolimus ein Substrat von P-Glykoprotein und CYP3A4 ist, kann seine Pharmakokinetik durch diese Interaktionsmechanismen ebenfalls durch Carvedilol beeinflusst werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Carvedilol

Sowohl Inhibitoren als auch Induktoren von CYP2D6 und CYP2C9 können den systemischen und/oder präsystemischen Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv verändern, was zu einer erhöhten oder verringerten Plasmakonzentration von R- und S-Carvedilol führt (siehe Abschnitt 5.2). Einige Beispiele, die bei Patienten oder bei gesunden Probanden beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet. Diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Rifampicin: In einer Studie mit 12 Probanden war die Verfügbarkeit von Carvedilol bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin um ca. 60 % reduziert und es wurde eine verringerte Wirkung von Carvedilol auf den systolischen Blutdruck beobachtet. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Induktion von P-Glykoprotein im Darm durch Rifampicin zurückzuführen sein. Eine engmaschige Überwachung der β -Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Rifampicin behandelt werden, wird empfohlen.

Amiodaron: Eine *in-vitro*-Studie mit humanen Lebermikrosomen hat gezeigt, dass Amiodaron und Desethylamiodaron die Oxidation von (R)- und (S)-Carvedilol hemmen. Der Talspiegel von (R)- und (S)-Carvedilol war bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Carvedilol und Amiodaron zusammen eingenommen haben, im Vergleich zu Patienten unter Carvedilol-Monotherapie signifikant um das 2,2-Fache erhöht. Die Wirkung auf (S)-Carvedilol wurde Desethylamiodaron, einem Metaboliten von Amiodaron, zugeschrieben, welcher ein starker Inhibitor von CYP2C9 ist. Eine Überwachung der β -Blockade bei Patienten, die gleichzeitig mit Carvedilol und Amiodaron behandelt werden, wird empfohlen.

Fluoxetin und Paroxetin: Die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten cross-over Studie mit 10 Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77 %igen Erhöhung der mittleren AUC des R(+)-Enantiomers und einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung des mittleren AUC des S(-)-Enantiomers von 35 % im Vergleich zur Placebogruppe. Bei den Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz wurde jedoch kein Unter-

schied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Wirkung einer Einzeldosis Paroxetin, einem starken CYP2D6-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Carvedilol wurde bei 12 Probanden nach einmaliger oraler Verabreichung untersucht. Trotz einem signifikanten Anstieg der Verfügbarkeit von (R)- und (S)-Carvedilol, wurden bei den Probanden keine klinischen Effekte beobachtet.

Alkohol: Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol beeinflussen und verschiedene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Es wurde gezeigt, dass Alkoholkonsum akute hypotensive Wirkungen hat, die möglicherweise die durch Carvedilol verursachte Blutdrucksenkung verstärken. Da Carvedilol nur schwer in Wasser, aber in Ethanol gut löslich ist, könnte das Vorhandensein von Alkohol die Geschwindigkeit und/oder das Ausmaß der intestinalen Resorption von Carvedilol durch Erhöhung seiner Löslichkeit beeinflussen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Carvedilol teilweise durch CYP2E1 metabolisiert wird, einem Enzym, von dem bekannt ist, dass es durch Alkohol sowohl induziert als auch gehemmt wird.

Grapefruitsaft: Der Verzehr einer Einzeldosis von 300 ml Grapefruitsaft führte zu einer 1,2-fachen Erhöhung der AUC von Carvedilol im Vergleich zu Wasser. Obwohl die klinische Relevanz dieser Beobachtung unklar ist, ist es ratsam, dass die Patienten die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zumindest solange vermeiden sollten, bis eine stabile Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin oder orale Hypoglykämika: Wirkstoffe mit betablockierenden Eigenschaften können die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Hypoglykämika verstärken. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere die Tachykardie). Bei Patienten, die Insulin oder orale Hypoglykämika einnehmen, wird daher die regelmäßige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Catecholamin-abbauende Wirkstoffe: Patienten, die sowohl Wirkstoffe mit betablockierenden Eigenschaften, als auch ein Arzneimittel einnehmen, das Catecholamine abbauen kann (wie z.B. Reserpin und Monoaminoxidase-Hemmer), müssen hinsichtlich von Anzeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie streng überwacht werden.

Digoxin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern und Digoxin kann es zu einer stärkeren Verlängerung der atrioventrikulären (AV)-Überleitungszeit kommen.

Non-Dihydropyridintyp-Calciumkanalblocker, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und oral einzunehmenden Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika, wie z. B. Amiodaron, kann das Risiko von AV-Leitungsstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle von Überleitungsstörungen (selten mit hämodynamischer Beeinträchtigung) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Diltiazem beobachtet. Wenn Carvedilol zusammen mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika eingenommen werden muss, wird, wie bei anderen Wirkstoffen mit β -blockierenden Eigenschaften, eine Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (EKG) empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die Amiodaron erhielten, wurde kurz nach Beginn der Betablocker-Behandlung über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern berichtet. Im Fall einer gleichzeitigen intravenösen Therapie mit einem Antiarrhythmikum der Klasse Ia bzw. Ic besteht das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz.

Clonidin: Die gleichzeitige Verabreichung von Clonidin mit Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften kann die blutdruck- und pulssenkenden Wirkungen verstärken. Wenn die Kombinationstherapie aus Wirkstoffen mit betablockierenden Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte der betablockierende Wirkstoff zuerst abgesetzt werden. Die Clonidin-Therapie kann dann mehrere Tage später durch langsames Verringern der Dosis beendet werden.

Antihypertensiva: Wie bei anderen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung kann Carvedilol die Wirkung anderer gleichzeitig angewandeter Arzneimittel verstärken, die eine antihypertensive Wirkung aufweisen (z.B. α_1 -Rezeptor-Antagonisten) oder bei denen die Hypotonie Bestandteil des Nebenwirkungsprofils ist.

Anästhetika: Im Rahmen einer Anästhesie muss sorgfältig auf die synergetischen negativen inotropen und hypertensiven Wirkungen von Carvedilol und anästhetischer Wirkstoffe geachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

<i>Nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAIDs), Östrogene und Corticosteroide:</i> Die antihypertensive Wirkung von Carvedilol ist aufgrund der Wasser- und Natriumretention verringert. Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs und β-Rezeptorenblockern kann zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen. <i>Nitrate:</i> Verstärkte blutdrucksenkende Wirkungen. <i>Ergotamine:</i> Erhöhte Vasokonstriktion. <i>Beta-agonistische Bronchodilatoren:</i> Nicht-selektive Betablocker vermindern die bronchodilatatorische Wirkung von beta-agonistischen Bronchodilatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen. 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft Es liegen keine adäquaten klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Carvedilol bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, den Geburtsvorgang, Reproduktionstoxizität und die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt. Carvedilol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der mögliche Nutzen überwiegt die möglichen Risiken. Betablocker vermindern die Durchblutung der Plazenta, was zu intrauterinem Tod des Fötus und Fehl- und Frühgeburten führen kann. Außerdem kann es beim Fötus und beim Neugeborenen zu Nebenwirkungen kommen (insbesondere Hypoglykämie, und Bradykardie). Es kann ein erhöhtes Risiko für Herz- und Lungenkomplikationen für das Neugeborene in der postnatalen Phase bestehen. Tierstudien haben keinen stichhaltigen Nachweis für eine Teratogenität von Carvedilol gezeigt (siehe auch Abschnitt 5.3). Stillzeit Tierstudien zeigten, dass Carvedilol und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden. Für den Menschen wurde die Ausscheidung von Carvedilol in die Muttermilch nicht untersucht. Die meisten β-Blocker, insbesondere lipophile Verbindungen, gehen in die humane Muttermilch über, wenn auch zu unterschiedlichen Ausmaßen.	Nach der Einnahme von Carvedilol wird daher Müttern das Stillen nicht empfohlen. 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z.B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. 4.8 Nebenwirkungen (a) <i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i> Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig. (b) <i>Auflistung der Nebenwirkungen</i> Das Risiko für die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Carvedilol ist für alle Indikationen vergleichbar. Ausnahmen sind in Unterabschnitt (c) beschrieben. Unerwünschte Wirkungen, über deren Auftreten während der Behandlung mit Carvedilol berichtet wurde (z. B. aus klinischen Studien, Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung oder Spontanmeldungen), werden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit in die folgenden Gruppen eingeteilt: Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt gestaffelt: - Sehr häufig $\geq 1/10$ - Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ - Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ - Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ - Sehr selten $< 1/10.000$ - Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Häufig: Bronchitis, Pneumonie, Infekte der oberen Atemwege, Harnwegsinfekt Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems - Häufig: Anämie - Selten: Thrombozytopenie	Sehr selten: Leukopenie Erkrankungen des Immunsystems - Sehr selten: Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Häufig: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckerkontrolle (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus Psychiatrische Erkrankungen - Häufig: Depression, niedergeschlagene Stimmung - Gelegentlich: Schlafstörungen Erkrankungen des Nervensystems - Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen - Häufig: Präsynkope, Synkope - Gelegentlich: Parästhesie Augenerkrankungen - Häufig: Sehstörungen, verminderter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizungen Herzerkrankungen - Sehr häufig: Herzinsuffizienz - Häufig: Bradykardie, Ödeme (einschließlich generalisiertes, peripheres, abhängiges und genitales Ödem, Beinödeme), Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung - Gelegentlich: Atrioventrikulärer Block, Angina pectoris Gefäßerkrankungen - Sehr häufig: Hypotonie - Häufig: Orthostatische Hypotonie, Störungen der peripheren Durchblutung (kalte Gliedmaßen, periphere Gefäßerkrankung, Verschlimmerung einer Claudicatio intermittens und des Raynaud-Phänomens), Hypertonie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Häufig: Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten - Selten: verstopfte Nase Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Häufig: Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen - Gelegentlich: Verstopfung - Selten: Mundtrockenheit
---	---	---

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

Erkrankungen von Leber und Galle: - Sehr selten: erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	Bei Carvedilol-Behandlung chronischer Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzerkrankung und generalisierter Gefäßerkrankung und/oder vorliegender Niereninsuffizienz wurde eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).	Im Fall einer Überdosierung können schwere Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, Sinusknotenstillstand und Herzstillstand auftreten. Außerdem kann es zu Atmungsproblemen, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierten Krampfanfällen kommen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikarie, Pruritus, Psoriasis- und Lichen-Planus-ähnliche Hautirritationen), Alopezie	Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden nach der Marktzulassung von Carvedilol identifiziert. Da diese Nebenwirkungen von einer Anwender-Gruppe mit nicht bekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich die Häufigkeit verlässlich zu beurteilen und/oder einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels herzustellen:	Maßnahmen Die Patienten sollten bezüglich der oben aufgeführten Anzeichen überwacht werden und die Symptome sollten nach bestem Ermessen des behandelnden Arztes und gemäß der üblichen Vorgehensweise bei Patienten mit β-Blocker Überdosierung (z. B. Atropin, transvenöser Schrittmacher, Glucagon, Phosphodiesterasehemmer wie Amrinon oder Milrinon, β-Sympathomimetika). Eine Magenspülung oder induziertes Erbrechen können in den ersten Stunden nach der Einnahme hilfreich sein.
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen - Häufig: Gliederschmerzen	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Als Arzneimittellasse können beta-adrenerge Rezeptorenblocker dazu führen, dass sich eine latente Diabetes-mellitus-Erkrankung manifestiert, eine manifeste Diabetes-Erkrankung verschlechtert und die Blutglukose-Gegenregulierung gehemmt wird.	Bei schweren Intoxikationen mit Schocksymptomatik ist die unterstützende Behandlung ausreichend lange fortzusetzen, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung mit den Gegenmitteln hängt von der Schwere der Überdosierung ab. Die unterstützende Behandlung muss bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege - Häufig: Nierenversagen und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit einer diffusen Gefäßerkrankung und/oder zugrundeliegender Niereninsuffizienz - Selten: Miktionsstörungen - Sehr selten: Harninkontinenz bei Frauen	Psychiatrische Erkrankungen Carvedilol kann Halluzinationen verursachen.	Carvedilol ist stark proteingebunden. Deshalb kann es nicht mittels Dialyse entfernt werden.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse - Gelegentlich: Erektionsstörungen	Herzerkrankungen Sinusknotenstillstand bei prädisponierten Patienten (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit vorbestehender Bradykardie, Dysfunktion des Sinusknotens oder AV-Block).	5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Sehr häufig: Asthenie (Müdigkeit) - Häufig: Ödeme, Schmerzen	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Betablocker, ATC Code: C07AG02.
(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen	Schwere Hautreaktionen (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)).	Wirkmechanismus
Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, und Bradykardie ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig. Schwindel, Synkopen, Kopfschmerzen und Asthenie sind gewöhnlich leicht und treten zu Beginn der Behandlung mit größerer Wahrscheinlichkeit auf.	Hyperhidrosis. Erkrankungen der Nieren und Harnwege Carvedilol kann bei Frauen eine Harninkontinenz bewirken, die sich nach Absetzen der Behandlung zurückbildet.	Carvedilol ist ein Racemat aus zwei Stereoisomeren. Im Tiermodell zeigten beide Enantiomere die Fähigkeit alpha-adrenerge Rezeptoren zu blockieren. Die Blockade des beta-adrenergen Rezeptors wird mit dem S-Enantiomer assoziiert und ist nicht-selektiv für beta1- und beta2-Adrenozeptoren, während beide Enantiomere die gleichen blockierenden Eigenschaften haben, die spezifisch für alpha1-adrenerge Rezeptoren sind. Carvedilol besitzt keine intrinsisch sympathomimetische Aktivität (ISA). Wie Propranolol verfügt es über membranstabilisierende Eigenschaften. In höheren Konzentrationen zeigt Carvedilol eine schwache bis moderate Kalziumkanal-blockierende Wirkung.
Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, kann es insbesondere bei einer Anhebung der Carvedilol-Dosierung zu einer sich verschlechternden Herzfunktion und Flüssigkeitsansammlungen kommen (siehe Abschnitt 4.4).	Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen	
Herzinsuffizienz war eine Nebenwirkung, die sowohl bei mit Placebo (14,5 %), als auch mit Carvedilol (15,4) behandelten Patienten sehr häufig berichtet wurde bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion infolge eines akuten Myokardinfarkts.	Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.	
	4.9 Überdosierung Symptome	

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seinen Metaboliten wurden in Tierversuchen *in vitro* und *in vivo* und bei einer Reihe menschlicher Zelltypen *in vitro* nachgewiesen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Carvedilol ist ein vasodilatatorischer nicht-selektiver Betablocker, der den peripheren Gefäßwiderstand durch selektive Alpha₁-Rezeptorenblockade verringert und das Renin-Angiotensin-System über eine nicht-selektive Beta-Blockade unterdrückt. Die Plasma-Renin-Aktivität ist verringert und eine Flüssigkeitsretention tritt selten auf. Es mindert eine durch Phenylephrin, ein α_1 -Adrenorezeptor-Agonist, aber nicht eine von Angiotensin II hervorgerufene Blutdruckerhöhung. Die Calciumkanalblockierungsaktivität von Carvedilol kann den Blutfluss in bestimmten Gefäßbetten, wie der Durchblutung der Haut, erhöhen.

Carvedilol hat organschützende Wirkungen, die wahrscheinlich zumindest teilweise auf zusätzliche Eigenschaften über seine adrenerge Rezeptorblockadewirkung hinaus zurückzuführen sind. Es hat starke antioxidative Eigenschaften, die mit beiden Enantiomeren verbunden sind, ist ein Fänger von reaktiven Sauerstoffradikalen und es hat antiproliferative Wirkungen auf menschliche glatte Gefäßmuskulzellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Ausgewogenheit von Vasodilatation und Betablockade durch Carvedilol zu den folgenden Wirkungen führt:

Hypertonie

Bei Hypertonie-Patienten ist eine Senkung des Blutdrucks nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung des peripheren Widerstands verbunden, wie es bei reinen betablockierenden Arzneimitteln beobachtet wird. Die Herzfrequenz wird geringfügig gesenkt. Das Schlagvolumen bleibt unverändert. Die Nierendurchblutung und die Nierenfunktion bleiben ebenso wie der periphere Blutfluss normal. Es hat sich gezeigt, dass Carvedilol das Schlagvolumen aufrechterhält und den peripheren Gesamtwiderstand verringert, ohne die Blutzufuhr zu bestimmten Organen und Gefäßbetten zu beeinträchtigen, z. B. zu den Nieren, der Skelettmuskulatur, den Unterarmen, den Beinen, der Haut, dem Gehirn oder der Karotisarterie. Das Auftreten von kalten Extremitäten und frühzeitiger Ermüdung bei körperlicher Betätigung wird verringert.

Hypertonie-Patienten mit Niereninsuffizienz
Mehrere offene Studien haben gezeigt, dass Carvedilol bei Patienten mit renaler Hypertonie ein effektiver Wirkstoff ist. Dasselbe

trifft auch für Patienten mit chronischen Nierenversagen oder unter Hämodialyse oder nach einer Nierentransplantation zu. Carvedilol bewirkt eine graduelle Reduktion des Blutdrucks sowohl an Dialyse- als auch Nicht-Dialyse-Tagen und die Blutdrucksenkenden Eigenschaften sind vergleichbar mit denen, die auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet werden.

Stabile Angina pectoris

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris hat Carvedilol antiischämische (Verbesserung der Gesamtbelastungszeit, der Zeit bis zum Erreichen einer ST-Senkung von 1 mm und der Zeit bis zum Auftreten einer Angina pectoris) und antianginöse Eigenschaften gezeigt, die auch bei Langzeitbehandlung erhalten blieben. Akute hämodynamische Studien zeigten, dass Carvedilol den myokardialen Sauerstoffbedarf und die sympathische Überaktivität signifikant senkt und sowohl die kardiale Vorlast (Lungenarteriendruck und pulmonaler Kapillardruck) als auch die Nachlast (gesamter peripherer Widerstand) verringert, was zu einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels führt, ohne dass sich das Herzzeitvolumen wesentlich verändert.

Carvedilol hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die metabolischen Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Es beeinträchtigt das normale Serumlipidprofil nicht und bei Hypertonikern mit Dyslipidämie wurden nach sechsmonatiger oraler Therapie günstige Auswirkungen auf die Serumlipide festgestellt.

In zwei Studien wurde Carvedilol 25 mg b.i.d. bei Patienten mit chronischer stabiler Belastungsangina mit anderen anerkannten Arzneimitteln gegen Angina verglichen. Es wurden die in der klinischen Praxis weit verbreiteten Dosierungsschemata gewählt. Beide Studien waren als Doppelblindstudien mit parallelen Gruppen angelegt. Das primäre Ziel war die Gesamtbelastungszeit.

Studie Nr.:	Kontrolle (Dosis)	Patientenzahlen Carvedilol/Vergleichsmedikament	Dauer der Behandlung
060	Vera-pamil (120 mg t.i.d.)	126/122	12 Wochen
061	ISDN s.r. (40 mg b.i.d.)	93/94	12 Wochen

ISDN = Isosorbiddinitrat

Die Ergebnisse beider Studien zeigten deutlich, dass es für die TET bei den Talspiegeln im Blut nach 12 Wochen Therapie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab. Die mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell ermittelten Risikoverhältnisse zeigten jedoch

einen Trend zugunsten von Carvedilol, was darauf hindeutet, dass Carvedilol im Durchschnitt 114 % so wirksam war wie Verapamil (90 % CI: 85-152 %) und 134 % so wirksam wie ISDN (90 % CI: 96-185 %). Dies galt auch für die Zeit bis zum Auftreten der Angina pectoris (TTA) und die ST-Strecken-Senkung (TST) im Tiefpunkt. Der Anstieg der TET betrug in allen Gruppen etwa 50 Sekunden; die Verbesserungen bei TTA und TST lagen bei etwa 30 Sekunden, was klinisch relevant ist.

In der Studie 060 zeigten die Messungen der 48-Stunden-Holter-Monitoring-Daten eine Verringerung der Anzahl und Dauer der ST-Strecken-Senkungen (stille Myokardischämie) in beiden Behandlungsgruppen. Carvedilol verringerte auch vorzeitige atriale und ventrikuläre Kontraktionen (PAC, PVC), Couplets und Läufe.

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit ischämischer oder nicht ischämischer chronischer Herzinsuffizienz reduzierte Carvedilol signifikant die Mortalität und die Hospitalisierungsraten und verbesserte die Symptome und die linksventrikuläre Funktion. Die Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion

Carvedilol reduziert bei Dialyse Patienten mit dilatierter Kardiomyopathie die Morbidität und Mortalität, sowie die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Sterblichkeit durch Herzinsuffizienz oder die erste Krankenhauseinweisung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit leichter bis mittelschwerer, nicht dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung. Eine Metaanalyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit einer großen Anzahl an Patienten (> 4000) mit milder bis mäßiger chronischer Niereninsuffizienz unterstützt eine Carvedilol Behandlung von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion mit oder ohne symptomatische Herzinsuffizienz um die Häufigkeit aller Ursachen von sowohl Mortalität als auch Herzinsuffizienz ähnlichen Ereignissen zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen konnte aufgrund der begrenzten Anzahl und des begrenzten Umfangs der Studien nicht nachgewiesen werden. Die verfügbaren Studien konzentrierten sich auf die Behandlung der pädiatrischen Herzinsuffizienz, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Charakteristika und Ätiologie von der Erkrankung bei Erwachsenen unterscheidet. Während eine Reihe von Voruntersuchungen und Beobachtungsstudien zu dieser Erkrankung, einschließlich

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

Studien zu Herzinsuffizienz als Folge von Muskeldystrophie, über mögliche positive Wirkungen von Carvedilol berichteten, sind die Ergebnisse für die Wirksamkeit aus randomisierten kontrollierten Studien widersprüchlich und nicht schlüssig.	aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.	Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst.
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Resorption</u>	Pharmakokinetische Studien am Menschen zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Carvedilol stereoselektiv ist. Die Ergebnisse einer In-vitro-Studie ließen darauf schließen, dass verschiedene Cytochrom-P450-Isoenzyme, einschließlich CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 sowie CYP1A2, an den Oxidations- und Hydroxylierungsprozessen beteiligt sein können.	<u>Kinder und Jugendliche</u> Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen haben gezeigt, dass die gewichtsbezogene Clearance im Vergleich zu Erwachsenen signifikant größer ist.
Nach Einnahme einer 25 mg-Kapsel wird Carvedilol bei gesunden Probanden nach etwa 1 ½ Stunden (t_{max}) mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von 21 mg/l rasch resorbiert. Nach der Einnahme unterliegt Carvedilol einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, der eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 25 % bei männlichen Probanden ergibt. Carvedilol ist ein Racemat und das (S)-(-)-Enantiomer scheint mit einer absoluten oralen Bioverfügbarkeit von 15 % schneller abgebaut zu werden, als das (R)-(+)-Enantiomer, das eine absolute orale Bioverfügbarkeit von 31 % hat. Die maximale Plasmakonzentration von (R)-Carvedilol ist etwa doppelt so hoch wie diejenige von (S)-Carvedilol.	Studien mit Probanden und Patienten zeigten, dass das (R)-Enantiomer überwiegend durch CYP2D6 und das (S)-Enantiomer vorwiegend durch CYP2D6 und CYP2C9 metabolisiert wird.	<u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> In einer Studie mit Patienten mit Leberzirrhose war die Bioverfügbarkeit von Carvedilol viermal höher, die maximale Plasmakonzentration war fünfmal höher und das Verteilungsvolumen war dreimal höher als bei gesunden Personen.
<i>In-vitro</i>-Studien haben gezeigt, dass Carvedilol ein Substrat des intestinalen P-Glykoprotein-Transporters ist. Die Rolle von P-Glykoprotein bei der Verteilung von Carvedilol wurde auch <i>in vivo</i> bei Probanden bestätigt.	<u>Genetischer Polymorphismus</u> Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien beim Menschen zeigten, dass CYP2D6 eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von (R)- und (S)-Carvedilol spielt. Infolgedessen sind die Plasmakonzentrationen von (R)- und (S)-Carvedilol bei Langsam-Metabolisierern erhöht. Die klinische Bedeutung des CYP2D6-Genotyps für die Pharmakokinetik des R- und S-Carvedilol wurde in pharmakokinetischen Populationsstudien bestätigt, wobei andere Studien diese Beobachtungen nicht bestätigten. Daraus wurde geschlossen, dass der genetische CYP2D6 Polymorphismus eine eingeschränkte klinische Bedeutung haben kann.	<u>Eingeschränkte Nierenfunktion</u> Da Carvedilol hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden wird, ist eine signifikante Akkumulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unwahrscheinlich.
Bei Patienten mit verlangsamer Hydroxylierung von Debrisoquin sind die Plasma-Carvedilol-Konzentrationen im Vergleich mit Personen, die Debrisoquin schnell metabolisieren, um das 2- bis 3-fache erhöht. Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit, Verweilzeit oder die maximale Serumkonzentration, obwohl sich der Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration verzögert.	<u>Elimination</u> Nach einmaliger Einnahme von 50 mg Carvedilol werden ca. 60 % der Dosis in die Galle sezerniert und innerhalb von 11 Tagen als Metaboliten mit den Fäzes ausgeschieden. Nach einmaliger Einnahme werden nur ca. 16 % in Form von Carvedilol oder seiner Metaboliten in den Urin ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff betrug weniger als 2 %. Nach intravenöser Infusion von 12,5 mg Carvedilol erreichte die Plasma-Clearance bei Probanden rund 600 ml/min, und die Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei den gleichen Probanden 6,5 Stunden, was auch der Absorptionshalbwertszeit aus der Kapsel entspricht.	Bei Patienten mit Hypertonie und Niereninsuffizienz verändern sich die AUC-Werte, die Eliminationshalbwertszeit und die maximale Plasmakonzentration nicht signifikant. Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs vermindert sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz; die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter sind jedoch gering. Carvedilol wird bei der Dialyse nicht eliminiert, da es die Dialyse-Membran, wahrscheinlich aufgrund der hohen Plasma-Proteinbindung, nicht passieren kann.
<u>Verteilung</u> Carvedilol ist sehr lipophil, es wird zu etwas 95 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 1,5 und zirka 2 l/kg und ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht.	Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff betrug weniger als 2 %. Nach intravenöser Infusion von 12,5 mg Carvedilol erreichte die Plasma-Clearance bei Probanden rund 600 ml/min, und die Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 2,5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit einer 50-mg-Kapsel betrug bei den gleichen Probanden 6,5 Stunden, was auch der Absorptionshalbwertszeit aus der Kapsel entspricht. Nach der Einnahme ist die Clearance von (S)-Carvedilol aus dem gesamten Körper ca. doppelt so groß wie diejenige von (R)-Carvedilol.	<u>Patienten mit Herzinsuffizienz</u> In einer Studie mit 24 japanischen Herzinsuffizienzpatienten war die Clearance von R- und S-Carvedilol signifikant geringer als zunächst auf der Basis von Daten gesunder Probanden vermutet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von R- und S-Carvedilol durch die Herzinsuffizienz signifikant verändert wird.
<u>Biotransformation</u> Beim Menschen wird Carvedilol in der Leber durch Oxidation und Konjugation fast vollständig zu einer Vielzahl an Metaboliten umgewandelt, die vor allem biliär ausgeschieden werden. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen.	<u>Besondere Bevölkerungsgruppen</u>	5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenolring entstehen 3 aktive Metaboliten mit β-blockierenden Wirkungen. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4'-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13-mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die 3 aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der 3	<u>Ältere Patienten</u>	<u>Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit</u> Bei der Verabreichung großer Dosen von Carvedilol an trächtige Ratten (≥ 200 mg/kg = das ≥ 100-fache der höchsten Tagesdosis für den Menschen) wurden Nebenwirkungen hinsichtlich Trächtigkeit und Fruchtbarkeit beobachtet (Abnahme der Paarungshäufigkeit, reduzierte Anzahl von Gelbkörpern und intrauteriner Implantationen).

Carve TAD® 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

Teratogenität

Es gibt keine Hinweise aus Tierstudien, dass Carvedilol teratogene Wirkungen hat.

Embryotoxizität

Das Wachstum und die körperliche Entwicklung des Fötus verzögerten sich bei einer Dosis von ≥ 60 mg/kg (das ≥ 30 -fache der höchsten Tagesdosis für den Menschen). Es kam zu Embryotoxizität (gestiegene Sterblichkeit nach der Implantation des Embryos) jedoch bei Ratten oder Kaninchen zu keinen Deformationen bei Dosen von 200 mg/kg beziehungsweise 75 mg/kg (das 38–100-fache der höchsten Tagesdosis für den Menschen). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist ungewiss. Darüber hinaus haben Tierstudien gezeigt, dass Carvedilol die Plazentaschranke überwindet. Daher sollten die möglichen Folgen einer Alpha- und Betablockade beim menschlichen Fötus und Neugeborenen ebenfalls berücksichtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Wirkungen in nichtklinischen Studien nur bei Expositionen beobachtet wurden, die als ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen liegend angesehen wurden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Lactose-Monohydrat
Povidon K25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister (OPA/Al/PVC-Folie - Aluminiumfolie): In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carve TAD 6,25 mg Tabletten

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie – Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tabletten

Carve TAD 12,5 mg Tabletten

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie – Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tabletten

Carve TAD 25 mg Tabletten

Blister (laminiert OPA/Al/PVC-Folie – Aluminiumfolie) mit 30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven

Tel.: (04721) 606-0

Fax: (04721) 606-333

email: info@tad.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

Carve TAD 6,25 mg Tabletten

Zul.-Nr.: 58440.01.00

Carve TAD 12,5 mg Tabletten

Zul.-Nr.: 58440.02.00

Carve TAD 25 mg Tabletten

Zul.-Nr.: 58440.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.06.2003/11.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.