


Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg, filmomhulde tabletten
Carvedilol Aurobindo 12,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg, filmomhulde tabletten:

Een tablet bevat 3,125 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect: Iedere tablet bevat 28,625 mg lactosemonohydraat en 0,625 mg sucrose.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg, filmomhulde tabletten:

Een tablet bevat 12,5 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect: Iedere tablet bevat 114,5 mg lactosemonohydraat en 2,5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie met een 'E' aan de ene kant en '01' aan de andere zijde.

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie met 'F58' op de ene zijde en diepe breuk lijn op de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses..

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie


Chronische stabiele angina pectoris

Aanvullende behandeling van matig tot ernstig stabiel chronisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Essentiële hypertensie

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

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 2 van 16

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met 25 mg/dag. Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van twee weken of langer.

Ouderen

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

Chronische stabiele angina pectoris

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis is tweemaal daags 12,5 mg gedurende twee dagen. Daarna wordt de behandeling voortgezet met een tweemaal daagse dosis van 25 mg. Zo nodig kan de dosis geleidelijk verder verhoogd worden met tussenpozen van twee weken of langer. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 100 mg verdeeld in twee giften (tweemaal daags).

Ouderen

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


Hartfalen

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

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

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

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

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 3 van 16

mogelijk symptomen zijn van een verslechtering van hartfalen of symptomen van excessieve vasodilatatie (bijv. nierfunctie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartsnelheid en hartritme). Verslechtering van hartfalen of vochtretentie wordt behandeld door de dosis diuretica te verhogen en de dosis carvedilol mag niet verhoogd worden totdat de patiënt stabiel is. Als bradycardie optreedt of in geval van verlenging van AV-geleiding, dient allereerst het niveau van digoxine te worden gecontroleerd. Soms kan het nodig zijn de dosis carvedilol te verlagen of de behandeling tijdelijk geheel te onderbreken. Zelfs in deze gevallen kan de behandeling met carvedilol vaak met succes worden voortgezet.

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

Nierinsufficiëntie

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

Matige leverfunctiestoornis

Doseringsaanpassing kan nodig zijn.

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende ervaring bij kinderen en adolescenten.

Ouderen

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

Zoals bij andere bèta-blokkers en vooral bij coronaire patiënten, dient het afbouwen van carvedilol geleidelijk te gebeuren (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).


Wijze van toediening

De tabletten hoeven niet tijdens de maaltijd ingenomen te worden. Hartpatiënten wordt wel aangeraden carvedilol met wat voedsel in te nemen, omdat hierdoor de absorptie wordt vertraagd waardoor het risico op orthostatische hypotensie kleiner wordt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor carvedilol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Instabiel/gedecompenseerd hartfalen waarbij intraveneuze inotrope therapie geïndiceerd is
- Chronische obstructieve pulmonale ziekten met bronchiale obstructie (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- Klinisch manifeste leverfunctiestoornis
- Bronchospasme of astma in de anamnese.
- Tweede- of derdegraads AV-block (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Ernstige bradycardie (< 50 slagen per minuut)
- Cardiogene shock
- Sick-sinus syndroom (inclusief sino-atriaal block)

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 4 van 16

- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk < 85 mmHg)
- Metabole acidose
- Prinzmetal angina (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
- Onbehandeld feochromocytoom (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
- Ernstige perifere arteriële circulatiestoornissen (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
- Gelijktijdige intraveneuze behandeling met verapamil of diltiazem (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") en (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
-

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Chronisch congestief hartfalen

Bij het verhogen van de dosis carvedilol bij patiënten met congestief hartfalen kan een verslechtering van het hartfalen of vochtretentie optreden. Indien deze symptomen zich voordoen, dient de dosering van de diuretica te worden verhoogd 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. Zulke episodes sluiten het succesvol verhogen van carvedilol niet uit. Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast in combinatie met digitalisglycosiden, omdat beide middelen de AV-geleiding vertragen.

Nierfunctie bij congestief hartfalen

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


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.

Chronische obstructieve longziekten

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een chronische obstructieve longziekte (COPD) met een bronchospastische component die hiervoor geen orale- of inhalatietherapie gebruiken, en alleen indien de te verwachten voordelen opwegen tegen het potentiële risico.

Bij patiënten met neiging tot bronchospasmen kunnen ademhalingsproblemen optreden als gevolg van een mogelijke vernauwing van de luchtwegen. Deze patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling en tijdens het instellen van de dosis carvedilol. De dosis dient

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 5 van 16

verlaagd te worden als de patiënt tijdens de behandeling tekenen vertoont van bronchiale obstructie

Diabetes

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus, omdat vroege symptomen van acute hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of verminderd. Bij patiënten met chronisch hartfalen en diabetes kan het gebruik van carvedilol mogelijk leiden tot een verslechterde controle van de glucose-spiegels.

Perifere vaataandoeningen

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met perifere vaataandoeningen omdat β -blokkers de symptomen van arteriële insufficiëntie kan uitlokken of verergeren.

Syndroom van Raynaud

Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die lijden aan perifere circulatiestoornissen (o.a. het syndroom van Raynaud) omdat verergering van symptomen kan optreden.

Thyreotoxicosis

Carvedilol kan de symptomen en tekenen van thyrotoxicose maskeren.

Anesthesie en grote chirurgische ingrepen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een algemene chirurgische ingreep ondergaan, vanwege de synergistische, negatief inotrope effecten van carvedilol en anesthetica.

Bradycardie

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

Overgevoeligheid

Aangezien bètablokkers zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties kunnen verhogen, dient carvedilol met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een anamnese van ernstige overgevoeligheidsreacties of patiënten die desensibilisatie ondergaan.

Psoriasis


Bij patiënten met een anamnese van psoriasis die geassocieerd wordt met bètablokkertherapie dienen de voor- en nadelen tegen elkaar afgewogen te worden alvorens carvedilol te gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten

Wanneer carvedilol tegelijk met calcium-antagonisten zoals verapamil en diltiazem wordt gebruikt, of met andere anti-aritmica, met name amiodaron, dienen zowel het ECG als de bloeddruk van de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden.

Feochromocytoom

Bij patiënten met feochromocytoom dient de behandeling met een alfablokkerend middel te worden ingesteld voordat een bètablokkerend middel wordt toegepast. Hoewel carvedilol zowel een alfa als een bètablokkerende farmacologische werking heeft, is er geen ervaring met het gebruik van carvedilol bij deze aandoening. Carvedilol dient derhalve met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 6 van 16

wie feochromocytoom vermoed wordt.

Prinzmetal angina

Middelen met een niet-selectieve bètablokkerende werking kunnen pijn op de borst veroorzaken bij patiënten met Prinzmetal angina. Er is geen klinische ervaring met het gebruik van carvedilol bij deze patiënten, hoewel de alfablokkerende werking van carvedilol zulke symptomen zou kunnen voorkomen. Carvedilol dient derhalve met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij wie Prinzmetal angina vermoed wordt.

Contactlenzen

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

Ontwenningssyndroom

Het gebruik van carvedilol dient niet abrupt gestaakt te worden. Dit geldt vooral voor patiënten met ischemische hartziekte. De behandeling met carvedilol dient geleidelijk binnen twee weken te worden afgebouwd.

Overige

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

Aangezien er beperkte klinische ervaring is, dient carvedilol niet gebruik te worden bij patiënten met labiele of secundaire hypertensie, orthostase, acute inflammatoire hartziekte, hemodynamische relevante obstructie van de hartkleppen of van het outflow kanaal, laatste fase van een perifere arteriële aandoening, gelijktijdige behandeling met een α_1 -receptor antagonist of α_2 -receptor agonist.

Vanwege zijn negatieve dromotrope werking dient carvedilol met voorzichtigheid te worden gegeven bij patiënten met een eerste graads hartblock.

Lactose


Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 7 van 16

Carvedilol is zowel een substraat als een remmer van P-glycoproteïne. Daarom kan de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen, die door P-glycoproteïne getransporteerd worden verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van carvedilol. Bovendien kan de biologische beschikbaarheid van carvedilol beïnvloed worden door inducers of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers, als inducers van CYP2D6 en CYP2C9 kan de systemische en / of presystemisch metabolisme van carvedilol stereoselectief beïnvloeden, wat leidt tot verhoogde of verlaagde plasmaconcentraties van R-en S-carvedilol. Enkele voorbeelden, die zijn waargenomen bij patiënten of bij gezonde proefpersonen zijn hieronder vermeld, maar de lijst is niet uitputtend.

Digoxine: Bij gelijktijdige toediening van digoxine en carvedilol nemen de digoxine plasmaconcentraties toe met ongeveer 15%. Zowel digoxine als carvedilol vertragen de AV-geleiding. Het wordt aanbevolen om de digoxinespiegels vaker te controleren bij het starten, wijzigen of beëindigen van de behandeling met carvedilol. (zie rubriek 4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Rifampicine: In een onderzoek bij 12 gezonde proefpersonen, leidde rifampicine toediening tot een verlaging in carvedilol plasmaspiegels met ongeveer 70%. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door inductie van P-glycoproteïne, wat leidt tot een vermindering van de intestinale absorptie van carvedilol.


Ciclosporine: Bij twee studies in patiënten, die een niertransplantatie hadden ondergaan en die leden aan chronische vasculaire afstoting, werd een kleine verhoging van de gemiddelde dalconcentratie ciclosporine geconstateerd na het instellen van de carvedilol therapie. Bij circa 30% van de patiënten moest de dosis carvedilol verlaagd worden om de ciclosporinespiegels binnen het therapeutisch bereik te handhaven, terwijl er geen dosisaanpassing nodig was bij de andere patiënten. De gemiddelde verlaging van de dosis ciclosporine was 20% bij deze patiënten. Vanwege de grote interindividuele variabiliteit in de benodigde dosisaanpassing, wordt aangeraden de ciclosporineconcentraties goed te controleren na de start van carvediloltherapie en de dosis van ciclosporine zo nodig aan te passen.

Amiodaron: Bij patiënten met hartfalen, verminderde amiodaron de klaring van S-carvedilol. Waarschijnlijk werd dit veroorzaakt door remming van CYP2C9. De gemiddelde R-carvedilol plasma concentratie werd niet beïnvloed. Daarom bestaat er een potentieel risico van verhoogde β -blokkade veroorzaakt door een verhoging van de plasma S-carvedilol concentratie.

Fluoxetine: In een gerandomiseerd cross-over onderzoek bij 10 patiënten met hartfalen, werd bij gelijktijdige toediening van fluoxetine, een sterke remmer van CYP2D6, een stereoselectieve remming van carvedilol gezien met een stijging van 77% van de gemiddelde R (+) enantiomeer AUC. Echter, er werd geen verschil in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag geconstateerd tussen de behandelingsgroepen.

Farmacodynamische interacties

Insuline en orale anti-diabetica: Middelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale anti-diabetica versterken. De symptomen van hypoglykemie (met name tachycardie) kunnen gemaskeerd of verminderd worden. Bij patiënten die insuline of orale anti-diabetica gebruiken, wordt daarom aangeraden de bloedglucosespiegels regelmatig te controleren.

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 8 van 16

Geneesmiddelen die depletie van catecholaminen veroorzaken:

Patiënten die zowel middelen met bèta-blokkerende eigenschappen gebruiken als een geneesmiddel dat depletie van catecholaminen veroorzaakt (bijvoorbeeld reserpine en monoamineoxidaseremmers), moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van hypotensie en/of ernstige bradycardie.

Digoxine: Het gecombineerde gebruik van bètablokkers en digoxine kan resulteren in additieve verlenging van de atrioventriculaire (AV) geleidingstijd.

Verapamil, diltiazem, aminodarone of andere anti-aritmica: Het gebruik van deze middelen in combinatie met carvedilol kan het risico van AV-geleidingsstoornissen verhogen (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Clonidine: Gelijktijdige toediening van clonidine met middelen met bètablokkerende eigenschappen kan de bloeddruk- en hartslagverlagende effecten versterken. Wanneer een behandeling met zowel een middel met bètablokkerende eigenschappen als clonidine moet worden beëindigd, dient de behandeling met de bètablokker eerst te worden beëindigd en enkele dagen later de dosering van clonidine geleidelijk te worden vermindert.

Calciumantagonisten: (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische problemen) zijn voorgekomen bij gelijktijdige behandeling met carvedilol en diltiazem. Net zoals bij andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, wordt aangeraden om zowel het ECG als de bloeddruk te controleren indien carvedilol oraal toegediend wordt met calciumantagonisten zoals verapamil of diltiazem omdat het risico op AV geleidingsstoornissen of het risico op hartfalen is toegenomen (synergistisch effect).

Antihypertensiva: Carvedilol kan, net zoals andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, het effect versterken van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die een antihypertensieve werking hebben (bijvoorbeeld alfa 1-receptorantagonisten) of die hypotensie als bijwerking veroorzaken..

Anesthetica: Tijdens anesthesie moeten de vitale functies nauwlettend worden gecontroleerd vanwege de synergetische, negatief inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol en anesthetica (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).


NSAIDs: Gelijktijdige toediening van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) en bèta-adrenerge blokkers kan leiden tot een verhoging van de bloeddruk en verslechterde bloeddrukregeling.

Beta-agonist luchtwegverwijders: Non-cardioselectieve bètablokkers gaan de effecten van beta-agonist luchtwegverwijders tegen. Zorgvuldige controle van patiënten wordt aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende klinische ervaring met het gebruik van carvedilol bij zwangere vrouwen.

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 9 van 16

Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies met betrekking tot effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de partus en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Carvedilol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Bèta-blokkers verminderen de doorbloeding van de placenta, wat kan leiden tot foetale dood in de baarmoeder en onvoldragen en voortijdige geboorten. Bovendien kunnen bijwerkingen (vooral hypoglykemie, bradycardie, respiratoire depressie en hypothermie) voorkomen bij foetus en pasgeborene. Er is een verhoogd risico op hart- en longcomplicaties bij de neonatus in de postnatale periode. In dierstudies met carvedilol werd geen bewijs voor teratogene effecten gevonden (zie ook rubriek 5.3).

Borstvoeding

In dierstudies is aangetoond dat carvedilol en diens metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of carvedilol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het geven van borstvoeding wordt daarom niet aanbevolen tijdens het gebruik van carvedilol.

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

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

Vanwege individuele verschillen in de reactie op carvedilol (bijv. duizeligheid en vermoeidheid), kunnen de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en het vermogen om zonder ondersteuning te werken verminderd worden. Dit geldt met name tijdens de start van de behandeling, na verhoging van de dosis, na verandering van product en 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.


Uitzondering hierop worden beschreven in subrubriek (c).

De frequenties zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Zelden

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 10 van 16

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: bronchitis, pneumonie, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie

Zelden: trombocytopenie

Zeer zelden: leucopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: overgevoeligheid (allergische reactie)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: toename van het gewicht, hypercholesteremie, verslechterde controle van de glucose-spiegels (hyperglycemie, hypoglycemie) bij patiënten met bestaande diabetes.

Psychische stoornissen

Vaak: depressie, depressieve stemming

Soms: slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: pre-syncope, syncope, paraesthesie

Oogaandoeningen

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

Hartaandoeningen

Zeer vaak: hartfalen

Vaak: bradycardie, oedeem, hypervolemie, vochtophoping

Soms: AV-blok, angina pectoris .

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypotensie

Vaak: orthostatische hypotensie, verstoring van de perifere circulatie (koude extremiteiten, perifere vasculaire aandoeningen, verergering van klachten van claudicatio intermittens en syndroom van Raynaud)


Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum aandoeningen

Vaak: dyspnoe, pulmonair oedeem, astma bij hiervoor gepredisponeerde patiënten

Zelden: Neuscongestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, abdominale pijn

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 11 van 16

Soms: obstipatie
Zelden: droge mond

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huidreacties (bijv. allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriasis-achtige en lichen planus plaque-achtige huidlaesies), alopecia
Zeer zelden: Ernstige huidreacties (inclusief Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en Toxische epidermale necrolysis).

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, mictiestoornissen
Zeer zelden: urine-incontinentie bij vrouwen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie (vermoeidheid)
Vaak: pijn

(c) Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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


Bij patiënten met congestief hartfalen, kunnen progressie van hartfalen en vochtretentie voorkomen tijdens het verhogen van de dosis 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).

Onder invloed van bètablokkers als klasse, kan latente diabetes mellitus manifest worden, bestaande diabetes verergeren en de tegenregulatie van de bloedglucoseconcentratie worden verstoord.

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

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 12 van 16

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. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Naast algemeen ondersteunende maatregelen, dienen op de intensive care afdeling de vitale functies gecontroleerd en indien noodzakelijk gecorrigeerd te worden.

Atropine kan gebruikt worden voor de behandeling van ernstige bradycardie. De intraveneuze toediening van glucagon of sympathicomimetica (dobutamine, isoprenaline) wordt aanbevolen om de ventriculaire functie te ondersteunen. Als een positief inotrop effect gewenst is, dient het gebruik van fosfodiësteraseremmers overwogen te worden. Indien perifere vasodilatatie het overheersende symptoom van overdosering is, dient norfenefrine of noradrenaline toegediend te worden met continu bewaking van de circulatie. Indien de patiënt bradycardie vertoont die niet reageert op farmacotherapeutische interventie is behandeling met een pacemaker geïndiceerd.

In geval van bronchospasmen dienen β -sympathicomimetica (als aërosol of intraveneus) te worden toegediend, of aminofylline kan door middel van langzame intraveneuze injectie of infusie toegediend worden. In geval van toevallen wordt langzame intraveneuze injectie van diazepam of clonazepam aanbevolen. Carvedilol wordt in hoge mate aan eiwit gebonden. Daarom kan het niet geëlimineerd worden via dialyse.

In geval van ernstige overdosering waarbij zich symptomen van shock voordoen, dienen de ondersteunende maatregelen gedurende een voldoende lange periode worden voortgezet, totdat de toestand van de patiënt gestabiliseerd is, aangezien er een verlenging van de eliminatie halfwaardetijd en herverdeling van carvedilol vanuit diepere compartimenten kan worden verwacht.


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa- en bètablokkerende stoffen

ATC code: C07AG02

Carvedilol is een vaatverwijdende, niet-selectieve bèta-blokker, welke de perifere vaatweerstand verlaagt door alfa-1-receptorblokkade en renine-angiotensine onderdrukt door niet-selectieve bèta-

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 13 van 16

blokkade. De plasma-renine-activiteit wordt verlaagd en vochtretentie komt zelden voor.

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

Carvedilol is een racemisch mengsel van twee stereo-isomeren. In dierproeven bleken beide enantiomeren alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen te hebben. Niet-selectieve bèta₁-en bèta₂-adrenoceptorblokkade wordt vooral aan de S(-) enantiomeer toegeschreven.

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

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


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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene beschrijving

De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend carvedilol is ongeveer 25%. Ongeveer 1 uur na toediening worden de maximale plasmaconcentraties bereikt. Er is een lineair verband tussen de dosis en de plasmaconcentraties. Bij patiënten die debrisoquine langzaam hydroxyleren waren de carvedilolconcentraties in het plasma twee- tot driemaal zo hoog als bij patiënten die debrisoquine snel

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 14 van 16

metaboliseren. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, hoewel het langer duurt voordat de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt. Carvedilol is een zeer lipofiele verbinding. Ongeveer 98 % tot 99 % van carvedilol wordt gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is ongeveer 2 l/kg. Het first pass effect na orale toediening is ongeveer 60-75 %. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol varieert van 6 tot 10 uur. De plasmaklaring is ongeveer 590 ml/min. De eliminatie vindt voornamelijk via de gal plaats. De excretie vindt voornamelijk via de feces plaats. Een klein gedeelte wordt als metabolieten via de nieren uitgescheiden.

Carvedilol wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot diverse metabolieten, die voornamelijk via de gal worden geëlimineerd. Carvedilol wordt in de lever gemetaboliseerd, vooral door oxidatie van de aromatische ring en glucuronidatie. Bij demethylering en hydroxylering van de fenolring worden drie actieve metabolieten gevormd met een bèta-blokkerende activiteit. In vergelijking met carvedilol hebben deze drie actieve metabolieten een gering vasodilaterend effect. Gebaseerd op preklinisch onderzoek heeft 4-hydroxyfenolmetaboliet een bèta-blokkerende werking die 13 maal krachtiger is dan carvedilol zelf. De metabolietconcentraties bij de mens zijn echter ongeveer 10 maal zo laag als die van carvedilol. Twee van de hydroxycarbazolmetabolieten van carvedilol zijn zeer krachtige antioxidanten, 30 tot 80 maal krachtiger dan carvedilol.

Eigenschappen bij de patiënt

De farmacokinetiek van carvedilol is afhankelijk van de leeftijd; de plasmaspiegels van carvedilol zijn bij bejaarden ongeveer 50 % hoger dan bij jonge mensen. Bij een onderzoek bij patiënten met levercirrose was de biologische beschikbaarheid van carvedilol vier keer groter en de maximale plasmaconcentratie vijf keer groter en de volume van distributie drie keer groter dan in gezonde proefpersonen. Bij een aantal hypertensiepatiënten met een matige (creatinineklaring 20 -30 ml/min)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dierproeven is niet gebleken dat carvedilol teratogene effecten heeft. Embryotoxiciteit werd alleen waargenomen na gebruik van hoge doses bij konijnen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet duidelijk.. Bovendien hebben dierstudies aangetoond dat carvedilol de placenta passeert, wat dus mogelijk kan leiden tot alfa-en bèta blockade in de menselijke foetus en de pasgeborene (zie ook rubriek 4.6)


6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Colloïdaal watervrij

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 15 van 16

silica Crospovidon
Povidon K30
Sucrose
Magnesiumstearaat

Coating:
Macrogol 400
Polysorbaat 80
Titaandioxide
(E171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:
PVC / PE / PVDC - Aluminium blisterverpakking: 28 en 30 filmomhulde tabletten
HDPE-flacons: 30, 100 en 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg, filmomhulde tabletten: RVG 107593

Carvedilol Aurobindo 3,125 en 12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 107593, 107595	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 1802 Pag. 16 van 16

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg, filmomhulde tabletten: RVG 107595

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

Carvedilol Aurobindo 3,125 mg, filmomhulde tabletten:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2010
Datum van laatste hernieuwing: 25 november 2015

Carvedilol Aurobindo 12,5 mg, filmomhulde tabletten:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2010
Datum van laatste hernieuwing: 25 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 4 maart 2018