


Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 1 van 16

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg, filmomhulde tabletten
Carvedilol Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg, filmomhulde tabletten:

Een tablet bevat 6,25 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect: Iedere tablet bevat 57,25 mg lactosemonohydraat en 1,250 mg sucrose.

Carvedilol Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten:

Een tablet bevat 25 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect: Iedere tablet bevat 229 mg lactosemonohydraat en 5 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Carvedilol Aurobindo 6,25 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie met 'F57' op de ene zijde en diepe breuk lijn op de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Carvedilol Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten met de inscriptie met 'F59' 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.

Dosering

Volwassenen

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 2 van 16

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 rubriek 4.3).

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 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

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 3 van 16

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 rubriek 4.4).


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
- Klinisch manifeste leverfunctiestoornis
- Bronchospasme of astma in de anamnese.
- Tweede- of derde graads AV-block (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Ernstige bradycardie (< 50 slagen per minuut)
- Cardiogene shock
- Sick-sinus syndroom (inclusief sino-atriaal block)
- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk < 85 mmHg)
- Metabole acidose
- Prinzmetal angina (zie rubriek 4.4)
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- Ernstige perifere arteriële circulatiestoornissen (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdige intraveneuze behandeling met verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 4 van 16

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Chronisch congestief hartfalen

Carvedilol dient altijd aanvullend te worden gebruikt aan standaardtherapie voor hartfalen, bestaande uit diuretica, digitalis, ACE-remmers en/of andere vasodilatoren. 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.

Diabetes

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus bij bloedglucoseverlagende middelen, omdat vroege symptomen van acute hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of verminderd (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met chronisch hartfalen en insuline-afhankelijke diabetes mellitus kan het gebruik van carvedilol mogelijk leiden tot een verslechterde controle van de glucose-spiegels. Daarom is regelmatige controle van de bloedglucose bij diabetici vereist wanneer met carvedilol wordt gestart of in dosering wordt verhoogd en dienen bloedglucoseverlagende middelen overeenkomstig worden aangepast.

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. Abrupt staken van de bètablokkade kan worden gevolgd door verergering van de symptomen van hyperthyreoïdie of het uitlokken van een thyreotoxische storm.

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.

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 5 van 16

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.

Ernstige huidreacties

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties, zoals toxische necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson syndroom (SJS) zijn gemeld tijdens de behandeling met carvedilol (zie rubriek 4.8). Het gebruik van carvedilol dient direct te worden gestaakt in patiënten die ernstige huidreacties ervaren welke mogelijk toegeschreven zijn aan carvedilol.

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.

Interactie met andere geneesmiddelen

Er een aantal belangrijke farmacokinetische en farmacodynamische interacties met andere medicijnen (onder andere digoxine, ciclosporine, anaesthetica, anti-aritmica. Zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden in het geval van gelijktijdige toediening, waarbij in overweging genomen kan worden om de dosering aan te passen.

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 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

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 6 van 16

worden afgebouwd.

Slechte metabolisator van desbrisoquine

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

Overig

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.

Sinusstilstand kan optreden bij personen die daarvoor vatbaar zijn, b.v. bij ouderen of met reeds bestaande bradycardie, sinusknopdisfunctie of atrioventriculair blok (zie rubriek 4.8).

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 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 4.4).

Rifampicine: In een onderzoek bij 12 gezonde proefpersonen, leidde rifampicine toediening tot een verlaging in carvedilol plasmaspiegels na orale toediening, maar niet significant na intraveneuze toediening en werd er een verminderd effect van carvedilol op de systolische bloeddruk waargenomen. Het interactiemechanisme is onbekend, waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door inductie van

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 7 van 16

intestinaal P-glycoproteïne. Nauwgezet toezicht op de β -blokkade bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en rifampicine wordt aanbevolen.

Ciclosporine en tacrolimus: Bij twee studies in patiënten, die een nier- of harttransplantatie hadden ondergaan en die leden aan chronische vasculaire afstoting, werd een verhoging van de gemiddelde concentratie ciclosporine geconstateerd na het instellen van de carvedilol therapie. Een kleine stijging van de gemiddelde dalconcentraties van ciclosporine werd waargenomen na het starten van de behandeling met carvedilol bij 21 niertransplantatiepatiënten die leden aan chronische vasculaire afstoting. 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. Het interactiemechanisme is niet bekend, maar remming van intestinaal P-glycoproteïne door carvedilol speelt mogelijk een rol. 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. Bovendien zijn er aanwijzingen dat CYP3A4 betrokken is bij het metabolisme van carvedilol. Omdat tacrolimus een substraat is van P-glycoproteïne en CYP3A4, kan de farmacokinetiek ervan ook worden beïnvloed door carvedilol.

Amiodaron: Bij patiënten met hartfalen verminderde amiodaron de klaring van S-carvedilol, waarschijnlijk door remming van CYP2C9. Een in-vitro-onderzoek met menselijke levermicrosomen toonde aan dat amiodaron en desethylamiodaron de oxidatie van (R)- en (S)-carvedilol remmen. De dalspiegel van (S)-carvedilol vertoonde een significante, 2,2-voudige toename in patiënten met hartfalen die gelijktijdig carvedilol en amiodaron hadden ingenomen versus patiënten met carvedilol als monotherapie. Het effect op (S)-carvedilol werd toegeschreven aan desethylamiodaron, een metaboliet van amiodaron, dat een krachtige remmer van CYP2C9 is. Nauwgezet toezicht op de β -blokkade bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en rifampicin wordt aanbevolen.


Fluoxetine en paroxetine: 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. Het effect van een enkele dosis paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, op de farmacokinetiek van carvedilol werd onderzocht bij 12 proefpersonen na een enkele orale dosis. Ondanks een significante toename in de beschikbaarheid van (R)- en (S)-carvedilol, werden geen klinische effecten waargenomen bij de proefpersonen.

Alcohol: Er is aangetoond dat alcoholinname acute hypotensieve effecten heeft en die zou de bloeddrukdaling veroorzaakt door carvedilol kunnen versterken. Omdat carvedilol slechts matig oplosbaar is in water, maar oplosbaar in ethanol, kan de aanwezigheid van alcohol de snelheid en/of mate van intestinale absorptie van carvedilol beïnvloeden.

Grapefruitsap: Consumptie van een enkele hoeveelheid van 300 ml grapefruitsap resulteert in een 1,2-voudige toename van de AUC van carvedilol in vergelijking met water. Hoewel de klinische relevantie onduidelijk is, wordt aanbevolen grapefruitsap te vermijden tijdens de behandeling met Carvedilol.

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 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 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.

Anti-aritmica en calciumantagonisten: Het gebruik van deze middelen in combinatie met carvedilol kan het risico van AV-geleidingsstoornissen verhogen (zie rubriek 4.4). Er zijn geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische problemen) waargenomen bij gelijktijdige toediening van carvedilol met diltiazem, verapamil of amiodaron. De toediening van calciumantagonisten en carvedilol dient onder streng toezicht te gebeuren, aangezien hartfalen en ernstige hypotensie zijn gemeld. Bradycardie, hartstilstand en ventriculaire fibrillatie zijn kort na het starten van de behandeling met bètablokkers gemeld bij patiënten die amiodaron kregen. Er bestaat een risico op hartfalen bij gelijktijdige intraveneuze behandeling met antiaritmica van klasse Ia of Ic.

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 verminderd.

Antihypertensiva: Carvedilol kan, net zoals andere middelen met bètablokkerende eigenschappen, het effect versterken van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die een antihypertensieve werking hebben (bijvoorbeeld alfa1-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).

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.

Inotrope geneesmiddelen:


Toediening van carvedilol in combinatie met inotrope geneesmiddelen is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij supra-therapeutische dosis (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 9 van 16

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.

Carvedilol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. De behandeling dient 2-3 dagen voor de verwachte geboorte te worden gestopt. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de pasgeborene gedurende de eerste 2-3 dagen na de geboorte te worden gecontroleerd.

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. Echter, de meeste β -blokkers, vooral de lipofiele verbindingen, komen in de moedermelk terecht (hoewel in een variabele hoeveelheid). 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 10 van 16

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, verwarring

Niet bekend: hallucinaties

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 .

Niet bekend: sinusarrest (zie rubriek 4.4)

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), hypertensie

Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen

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

Zelden: Neuscongestie

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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, Toxische epidermale necrolysis).

Niet bekend: hyperhidrose

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 11 van 16

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: pijn in de extremiteiten

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierfalen en nierfunctieafwijkingen bij patiënten met diffuse vasculaire afwijkingen en/of onderliggende nierinsufficiëntie, 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).

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

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, sinusarrest en hartstilstand veroorzaken. Er kunnen ook ademhalingsproblemen, bronchospasmen, braken, verstoord bewustzijn en generaliseerde 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

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 12 van 16

ventriculaire functie te ondersteunen. Als een positief inotroop 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

Werkingsmechanisme


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. Beide enantiomeren hebben dezelfde blokkerende eigenschappen die specifiek zijn voor alfa1-adrenerge receptoren. Bij hogere concentraties heeft carvedilol ook een zwakke tot matige calciumkanaalblokkerende werking.

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

Farmacodynamische effecten

Carvedilol induceert vasodilatatie, omdat het de perifere vasculaire weerstand vermindert door selectieve alfa-1-receptorblokkade en het renine-angiotensinesysteem onderdrukt door niet-selectieve bètablokkade. De plasmarenineactiviteit is verminderd en vochtretentie komt zelden voor. Het verzwakt de stijging van de bloeddruk die wordt veroorzaakt door fenylefrine, een alfa1-adrenoceptoragonist, maar niet die veroorzaakt door angiotensine II.

Het heeft potente antioxidante eigenschappen, is een opruimer van reactieve zuurstof radicalen en heeft anti-proliferatieve effecten op humaan vasculair gladde spiercellen. De antioxidatieve eigenschappen van carvedilol en zijn metabolieten zijn *in vitro* en *in vivo* dierstudies aangetoond en *in vitro* voor een aantal humane celtypen. De verhouding tussen lipoproteïnen met hoge en lage dichtheid (HDL/LDL) blijft ongewijzigd. De plasma-elektrolytconcentraties blijven onveranderd.

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 13 van 16

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies hebben aangetoond dat de balans van vasodilatatie en bèta-blokkade, veroorzaakt door carvedilol, resulteren in de volgende effecten:

Hypertensie

Carvedilol verlaagt de bloeddruk door bètablokkade en alfa-1-vasodilatatie. Een verlaging van de bloeddruk wordt niet in verband gebracht met een gelijktijdige verhoging van de perifere weerstand, zoals wordt gezien bij zuivere bèta-blokkers. De hartslag blijft behouden en de perifere weerstanden worden 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.

Coronaire hartziekte

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 ejectiefractie van de linker ventrikel en de omvang daarvan.

Chronisch hartfalen

Carvedilol vermindert de mortaliteit en ziekenhuisopnames significant en verbetert de symptomen en de linkerventrikelfunctie bij patiënten met chronisch ischemisch of niet-ischemisch hartfalen.

Linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 1.959 patiënten met een recent myocardinfarct en een linkerventrikelejectiefractie $\leq 40\%$ of een wandbewegingsindex $\leq 1,3$ (met of zonder symptomatisch hartfalen), verminderde carvedilol de mortaliteit door alle oorzaken of een niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p = 0,002$), cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($p = 0,024$) en ziekenhuisopname voor niet-fataal myocardinfarct met 41% ($p = 0,014$). Daarnaast bleek uit een post-hocanalyse dat carvedilol de ernstige cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopnamen significant verminderde met 17% ($p = 0,019$).


Pediatrie populatie

De veiligheid en werkzaamheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld vanwege het beperkte aantal, omvang van de onderzoeken en heterogene resultaten; daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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 metaboliseren. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, hoewel het langer duurt voordat de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt. De maximale plasmaconcentratie van R-carvedilol is ongeveer twee keer zo hoog als die van S-carvedilol.

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 14 van 16

In vitro studies hebben aangetoond dat carvedilol een substraat is voor de efflux transporter P-glycoproteïne. De rol van P-glycoproteïne in de dispositie van carvedilol werd ook bevestigd *in vivo* bij gezonde vrijwilligers.

Distributie

Carvedilol is een zeer lipofiele verbinding. Ongeveer 98 % tot 99 % van carvedilol wordt gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is ongeveer 2 l/kg en verhoogde in patiënten met levercirrose. Het first pass effect na orale toediening is ongeveer 60-75 %.

Biotransformatie

Carvedilol wordt omgezet in een groot aantal metabolieten, die voornamelijk via de gal worden uitgescheiden. Enterohepatische circulatie van de moedersubstantie is gedetecteerd bij dieren. Carvedilol wordt in de lever gemetaboliseerd, vooral door oxidatie van de aromatische ring en glucuronidatie. Demethylatie en hydroxylatie vormen drie actieve metabolieten met β -blokkerende effecten aan de fenolring. In vergelijking met carvedilol hebben deze drie actieve metabolieten een zwak vaatverwijdend effect. Preklinische studies hebben aangetoond dat deze ongeveer 13 keer krachtiger zijn op de 4'-hydroxyfenolmetabool dan in carvedilol. De concentraties van de drie actieve metabolieten bij de mens zijn ongeveer 10 keer lager dan die van carvedilol. Twee van carvedilol's hydroxycarbazolmetabolieten zijn uiterst krachtige antioxidanten, die een 30- tot 80-maal hogere potentie hebben dan carvedilol.

Farmacokinetische studies bij mensen hebben aangetoond dat het oxidatieve metabolisme van carvedilol stereoselectief is. De resultaten van een in vitro onderzoek suggereerden dat verschillende cytochroom P450 iso-enzymen betrokken kunnen zijn bij de oxidatie- en hydroxyleringsprocessen, waaronder CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 en CYP1A2.

Studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten lieten zien dat het (R) -enantiomeer voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en het (S)-enantiomeer voornamelijk door CYP2D6 en CYP2C9.

Eliminatie

Na een eenmalige dosis van 50 mg carvedilol wordt ongeveer 60% van de dosis uitgescheiden in de gal en binnen 11 dagen uitgescheiden als metabolieten via de feces. Na een enkele dosis wordt slechts ongeveer 16% geëlimineerd via de urine in de vorm van carvedilol of zijn metabolieten. De renale excretie van de onveranderde werkzame stof was minder dan 2%.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol varieert van 6 tot 10 uur. De plasmaklaring is ongeveer 590 ml/min. Na orale toediening is de totale klaring van S-carvedilol ongeveer tweemaal die voor R-carvedilol.


Leeftijd

De farmacokinetiek van carvedilol is afhankelijk van de leeftijd; de plasmaspiegels van carvedilol zijn bij bejaarden ongeveer 50 % hoger dan bij jonge mensen.

Nierinsufficiëntie

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 (berekend op basis van AUC) waargenomen van ongeveer 40-55 % vergeleken met die gevonden bij hypertensieve patiënten met een normale nierfunctie. Er werd echter een grote variabiliteit waargenomen in de verkregen resultaten. Carvedilol is vanwege zijn uitgebreide plasma-eiwitbinding niet dialyseerbaar.

Genetisch polymorfisme

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 15 van 16

De resultaten van klinische farmacokinetische studies bij mensen hebben aangetoond dat CYP2D6 een belangrijke rol speelt in het metabolisme van (R)- en (S)-carvedilol. Als gevolg hiervan zijn de plasmaconcentraties van (R)- en (S)-carvedilol verhoogd in CYP2D6 metaboliseerders. Het belang van een CYP2D6 genotype in de farmacokinetiek van R- en S-carvedilol werd bevestigd in populatie farmacokinetische studies, terwijl andere studies deze observatie niet bevestigde. De klinische relevantie van CYP2D6 polymorfisme is nog niet bekend.

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie bij patiënten met cirrose heeft aangetoond dat de systemische beschikbaarheid (AUC) van carvedilol 6,8 keer hoger was bij patiënten met leverinsufficiëntie versus personen met gezonde levers. Carvedilol is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch gemanifesteerde leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

In een onderzoek onder 24 Japanse patiënten met hartfalen was de klaring van (R) - en (S) -carvedilol significant lager dan aanvankelijk werd vermoed op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers. Deze resultaten suggereren dat de farmacokinetiek van (R) - en (S) -carvedilol significant veranderd is door hartfalen.

Pediatrische populatie

De klaring bij kinderen en adolescenten is aanzienlijk hoger dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Toediening van carvedilol aan ratten en konijnen bij een dosis van respectievelijk 200 mg/kg en 75 mg/kg (38 tot 100 keer de maximale dagelijkse dosis voor mensen), lieten embryotoxische effecten zien (verhoogde mortaliteit na implantatie van het embryo), maar leidde niet tot misvormingen.

Toediening van carvedilol in volwassen vrouwenratten bij toxische dosis (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 keer MRHD) resulteerde in vermindering van de vruchtbaarheid (verminderde paringsfrequentie, verminderd aantal corpora lutea en minder intra-uterine implantaties).

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Carcinogeniciteitsstudies in ratten en muizen met een dosis tot respectievelijk 75 mg/kg/dag en 200 mg/kg/dag (38 tot 100 keer de maximale dosis voor mensen [MRHD]), toonde geen carcinogeniciteit voor carvedilol. Bij *in-vitro* en *in-vivo* onderzoek toonde carvedilol geen bewijs voor mutageniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Colloïdaal watervrij silica
Crospovidon
Povidon K30
Sucrose
Magnesiumstearaat

Coating:

Macrogol 400

Carvedilol Aurobindo 6,25 en 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 107594, 107596	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402 Pag. 16 van 16

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 6,25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 107594

Carvedilol Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 107596

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2010

Datum van laatste verlenging: 25 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 23 december 2023