1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carvedilol Sandoz 3,125 mg, tabletten
Carvedilol Sandoz 6,25 mg, tabletten
Carvedilol Sandoz 12,5 mg, tabletten
Carvedilol Sandoz 25 mg, tabletten
Carvedilol Sandoz 50 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carvedilol Sandoz 3,125 mg, tabletten
Elke tablet bevat 3,125 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 61,85 mg lactose (als monohydraat).

Carvedilol Sandoz 6,25 mg, tabletten
Elke tablet bevat 6,25 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 58,71 mg lactose (als monohydraat).

Carvedilol Sandoz 12,5 mg, tabletten
Elke tablet bevat 12,5 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 52,73 mg lactose (als monohydraat).

Carvedilol Sandoz 25 mg, tabletten
Elke tablet bevat 25 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 105,93 mg lactose (als monohydraat).

Carvedilol Sandoz 50 mg, tabletten
Elke tablet bevat 50 mg carvedilol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 211,85 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

3,125 mg: Lichtrode, ronde, convexe tablet met breukstreep, code C1 aan één kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
6,25 mg: Gele, ronde, convexe tablet met breukstreep, code C2 aan één kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
12,5 mg: Donkerroze, ronde, convexe tablet met breukstreep, code C3 aan één kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
25 mg: Witte, ronde, convexe tablet met breukstreep, code C4 aan één kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
50 mg: Witte, ronde, convexe tablet met breukstreep, code C5 aan één kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Carvedilol wordt gebruikt bij volwassenen.

Essentiële hypertensie
Chronische stabiele angina pectoris
Aanvullende behandeling van matig tot ernstig stabiel hartfalen in combinatie met standaardtherapie (zoals ACE-remmers en diuretica met of zonder digitalis).

Opmerking (indien gebruikt voor de behandeling van chronisch hartfalen):
Carvedilol-therapie kan alleen worden gestart als de patiënt is gestabiliseerd met conventionele basale therapie voor hartfalen, d.w.z. de dosis van deze bestaande standaardtherapie moet gedurende ten minste vier weken stabiel zijn geweest voordat de behandeling met Carvedilol is gestart.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Carvedilol Sandoz is verkrijgbaar in 5 sterktes: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg en 50 mg.

Essentiële hypertensie:
Carvedilol 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, de aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 50 mg.

De dagelijkse dosering van 50 mg mag niet worden overschreden.

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 in twee giften.

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, wat 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 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 en de patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd.

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 onderbreken. Zelfs in deze gevallen kan de behandeling met carvedilol vaak met succes worden voortgezet.

De benodigde onderhoudsdosering moet per patiënt individueel worden bepaald onder strikt medisch toezicht. Langdurige behandeling moet worden uitgevoerd met de hoogst mogelijke dosering die nog goed verdragen wordt.

Als de behandeling met carvedilol langer dan een week wordt gestaakt, moet de behandeling worden hervat met een lagere dosis (tweemaal daags) en geleidelijk worden verhoogd in overeenstemming met de bovenstaande aanbeveling. Als de behandeling met carvedilol langer dan twee weken is stopgezet, moet de behandeling worden hervat met 3,125 mg tweemaal daags gedurende twee weken en - zoals hierboven vermeld - dient een geleidelijke individuele aanpassing opnieuw plaats te vinden.

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 matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Doseringsaanpassing kan nodig zijn bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een klinisch gemanifesteerde leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt carvedilol niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie ook rubriek 5.2).

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

Zoals bij andere betablokkers en vooral bij coronaire patiënten, dient het afbouwen van carvedilol geleidelijk te gebeuren (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

- *Met essentiële hypertensie*

Aan het begin van de behandeling wordt dagelijks 12,5 mg carvedilol aanbevolen voor oudere patiënten. Met behulp van deze dosering was het mogelijk om een adequate bloeddrukverlaging te bereiken, zelfs tijdens de langdurige behandeling van sommige patiënten. Als de respons onvoldoende is, kan de dosis met tussenpozen van niet minder dan 14 dagen worden verhoogd tot de maximale dosis (enkele dosis van 25 mg of een maximale dagelijkse dosis van 50 mg carvedilol).

- *Met chronische stabiele angina pectoris*

Bij oudere patiënten mag de dosis van 25 mg carvedilol tweemaal daags in de loop van de dag niet worden overschreden.

Wijze van toediening
Het wordt aanbevolen om carvedilol samen met de maaltijd in te nemen, zodat carvedilol langzamer wordt geabsorbeerd (waardoor het risico op orthostatische effecten kleiner wordt).

Behandelduur
Behandeling met carvedilol wordt meestal als langetermijnbehandeling gegeven en moet - indien mogelijk - niet abrupt worden gestopt, maar geleidelijk afnemen gedurende een tot twee weken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor carvedilol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Instabiel/gedecompenseerd hartfalen.
Klinisch manifeste leverfunctiestoornis.
Bronchiale astma of andere aandoeningen van de luchtwegen met bronchospastische component (bijv. chronische obstructieve longziekte).
Acute longembolie.
Prinzmetal's angina.
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 lager dan 85 mmHg).
Cor pulmonale.
Onbehandelde feochromocytoom.
Metabole acidose.
Gelijktijdige behandeling met MAO-remmers (behalve MAO-B-remmers).
Gelijktijdige i.v. therapie met verapamil, diltiazem of andere anti-aritmische geneesmiddelen.
Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie
Bij essentiële hypertensie kan Carvedilol alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt, vooral in combinatie met thiazidediuretica. Als de patiënt is (voor-)behandeld met diuretica, wordt aanbevolen deze behandeling - waar mogelijk - te staken kort voor het begin van de Carvedilol-therapie om een mogelijk overmatige bloeddrukdaling te voorkomen.
Aangezien de beschikbare klinische ervaring onvoldoende is, dient Carvedilol niet te worden gebruikt in de aanwezigheid van labiele of secundaire hypertensie, complete bundeltakblokpatronen, gevoeligheid voor bloeddrukdalingen in verband met houdingsveranderingen (orthostasis), acute inflammatoire hartziekten, hemodynamisch relevante veranderingen van de hartkleppen of het uitstroomkanaal van het hart, terminale stadia van stoornissen in de perifere arteriële circulatie, evenals gelijktijdige therapie met α1-receptorantagonisten of α2-receptoragonisten.
Als - in gerechtvaardigde uitzonderlijke gevallen - Carvedilol en clonidine gelijktijdig worden toegediend, kan clonidine geleidelijk worden afgebouwd als de behandeling met Carvedilol enkele dagen eerder is geëindigd.

Chronisch congestief hartfalen
In het algemeen dient Carvedilol altijd te worden gebruikt als aanvulling op standaard hartfalentherapie bestaande uit diuretica, digitalis, ACE-remmers en/of andere vasodilatoren. Carvedilol-therapie kan alleen worden gestart als de patiënt is gestabiliseerd met conventionele basale therapie voor hartfalen, d.w.z. de dosis van deze bestaande standaardtherapie moet gedurende ten minste vier weken stabiel zijn geweest voordat de behandeling met Carvedilol wordt gestart. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met instabiel/gedecompenseerd hartfalen (zie rubriek 4.3). Een verhoogde bloeddrukdaling kan optreden na de eerste Carvedilol-dosis en na een dosisverhoging en vooral bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA> III), zout- en/of vloeistoftekort (bijv. hooggedoseerde diuretica), maar ook bij oudere personen (≥ 70 jaar) of patiënten met lage bloeddruk bij baseline (bijv. systolisch <100 mmHg). Daarom moeten deze patiënten na het ontvangen van de eerste Carvedilol-dosis en na een dosisverhoging ongeveer 2 uur lang medisch worden gecontroleerd om een mogelijke hypotensieve reactie te voorkomen.

Patiënten met (congestief) hartfalen kunnen een verslechtering van hartfalen of vochtretentie ervaren tijdens de titratie van carvedilol dosis. Als dergelijke symptomen optreden, dient de dosering van het diureticum verhoogd te worden zonder de carvediloldosis verder te verhogen totdat klinische stabilisatie optreedt. Soms kan het echter nodig zijn de carvediloldosis te verlagen of, in zeldzame gevallen, de behandeling tijdelijk te onderbreken. Dergelijke incidenten sluiten een latere succesvolle titratie van carvedilol niet uit. Vanwege de bijwerkingen met betrekking tot AV-geleiding, dient Carvedilol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een AV-blok van de eerste graad. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met een tweede of derde graad AV-blok (tenzij een permanente pacemaker aanwezig is) (zie rubriek 4.3).

Aangezien beide stoffen AV-geleiding vertragen, is extra voorzichtigheid geboden wanneer carvedilol en hartglycosiden gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Nierfunctie bij congestief hartfalen
Onder behandeling met carvedilol kunnen patiënten met hartfalen met een lage bloeddruk (systolische bloeddruk <100 mmHg), die ook lijden aan ischemisch hartziekten en gegeneraliseerde vaatlijden of nierziekte verslechtering van de nierfunctie ervaren, die meestal reversibel is. Om deze reden moet de nierfunctie van patiënten met deze risicofactoren nauwlettend worden gevolgd terwijl de carvedilol-therapie wordt aangepast. Als de nierfunctie verslechtert, moet de dosis carvedilol worden verlaagd of, indien nodig, de behandeling worden gestaakt.

Linkerventrikeldisfunctie na een acuut myocardinfarct
Voordat begonnen wordt met de behandeling met carvedilol, dient de patiënt klinisch stabiel te zijn en tenminste de afgelopen 48 uur met een ACE-remmer te zijn behandeld. De dosis van de ACE-remmer dient tenminste de afgelopen 24 uur stabiel te zijn geweest.

In het licht van de beperkte klinische ervaring die beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van carvedilol bij patiënten met onstabiele angina, is het noodzakelijk om voorzichtig te zijn in de aanwezigheid van deze symptomen.

Chronische obstructieve longziekten
Patiënten die vatbaar zijn voor bronchospasmen kunnen ademnood ontwikkelen als gevolg van een potentieel verhoogde weerstand van de luchtwegen. Patiënten die lijden aan aandoeningen van de luchtwegen met een bronchospastische component, mogen daarom niet met carvedilol worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Diabetes
Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van carvedilol aan patiënten met diabetes mellitus, omdat de resultaten van de controle van de bloedsuikerspiegel kunnen verslechteren of de vroege waarschuwingssignalen en/of symptomen van acute hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd of verminderd. Daarom moeten bloedglucoseconcentraties aan het begin van de behandeling of bij verandering van de dosering van carvedilol bij deze patiënten routinematig worden gecontroleerd. Hypoglycemische therapie moet mogelijk overeenkomstig worden aangepast.
Evenzo vereist strikt vasten een nauwe medische controle van de bloedglucoseconcentratie (zie rubriek 4.5).
Bèta-receptorblokkers kunnen de insulineresistentie verhogen en symptomen van hypoglykemie maskeren. Anderzijds hebben talrijke studies aangetoond dat vaatverwijdende bèta-receptorblokkers, zoals carvedilol, een gunstiger effect hebben op glucose- en lipidenprofielen.

Perifere vaataandoeningen en de ziekte van Raynaud
Carvedilol dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met perifere vaataandoeningen (zoals de ziekte van Raynaud) omdat bèta-receptorblokkers de symptomen van arteriële insufficiëntie kan uitlokken of verergeren.

Thyreotoxicosis (hyperthyreoïdie)
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 cumulatieve effecten van de nadelige inotrope effecten van carvedilol en anesthetische geneesmiddelen.

Bradycardie
Carvedilol kan bradycardie veroorzaken. Als de polsslag tot onder de 55 slagen per minuut daalt, dient de dosis carvedilol verlaagd te worden. Carvedilol is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige bradycardie (<50 hsm) (zie rubriek 4.3).

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.

Risico van anafylactische reactie
Tijdens het innemen van bèta-receptorblokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van hevige anafylactische reacties op verschillende allergenen reactiever zijn op herhaalde blootstelling, accidenteel, diagnostisch of therapeutisch. Het kan zijn dat dergelijke patiënten niet reageren op de gebruikelijke doses epinefrine die worden gebruikt om allergische reacties te behandelen.

Ernstige huidreacties
Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) zijn gemeld tijdens de behandeling met carvedilol (zie ook rubriek 4.8). Carvedilol dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met ernstige huidreacties die aan carvedilol kunnen worden toegeschreven.

Psoriasis
Bij patiënten met een anamnese van psoriasis die geassocieerd wordt met bèta-receptorblokkertherapie dient carvedilol alleen gebruikt te worden na een zorgvuldige baten-risicobeoordeling.

Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten
Wanneer carvedilol tegelijk met calcium-antagonisten van het verapamil en diltiazem type wordt gebruikt, of met andere anti-aritmica, 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 is gecontra-indiceerd bij patiënten met onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.3). Carvedilol dient ook 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 is gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie de diagnose Prinzmetal angina is gesteld (zie rubriek 4.3). 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.

Hulpstoffen
Lactose
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit medicijn niet gebruiken.

Pediatrische populatie
Carvedilol wordt niet geadviseerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar, omdat er onvoldoende veiligheidsgegevens beschikbaar zijn.

Oudere patiënten
Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor carvedilol en moeten daarom extra goed gecontroleerd worden.

Zoals geldt voor andere bèta-receptorblokkers en vooral bij coronaire patiënten, moet carvedilol geleidelijk worden afgebouwd.

Nierinsufficiëntie
De automatisch gereguleerde renale bloedtoevoer blijft behouden en de glomerulaire filtratieratio blijft onveranderd tijdens langdurige behandeling met carvedilol. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie zijn geen aanpassingen in de dosering gerechtvaardigd (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Carvedilol is gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch manifest leverfalen (zie rubriek 4.3). Een farmacokinetische studie bij cirrotische patiënten liet zien dat de blootstelling (AUC) aan carvedilol was verhoogd tot het 6.8-voudige bij patiënten met leverinsufficiëntie ten opzichte van gezonde vrijwilligers.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Impact van carvedilol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
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.

Digoxine: Verschillende onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en patiënten met hartfalen toonden verhogingen van de serumdigoxinespiegels met maximaal 20%. Een aanzienlijk groter effect werd waargenomen bij mannelijke versus vrouwelijke patiënten. Daarom wordt een verhoogde controle van de digoxineserumspiegels aan het begin, tijdens dosisaanpassingen en na het staken van de behandeling met carvedilol aanbevolen (zie rubriek 4.4). Carvedilol heeft geen effect op intraveneus toegediende digoxine.

Cyclosporine en tacrolimus: Twee studies bij nier- en harttransplantatiepatiënten die oraal cyclosporine kregen, vertoonden een toename van de cyclosporine plasmaconcentraties na aanvang van de behandeling met carvedilol. Carvedilol lijkt de beschikbaarheid van oraal ingenomen cyclosporine met ongeveer 10-20% te verhogen. Om de therapeutische cyclosporine concentratie te handhaven, was het noodzakelijk om de cyclosporinedosis met gemiddeld 10-20% te verminderen. Het interactiemechanisme is niet bekend, maar kan in verband worden gebracht met de remming van P-glycoproteïne-activiteit in de darm. Vanwege de aanzienlijke interindividuele variabiliteit van cyclosporinespiegels, wordt het aanbevolen om de cyclosporineconcentratie zorgvuldig te controleren na het begin van de carvedilol-therapie en de cyclosporinedosis aan te passen indien nodig. Als cyclosporine intraveneus wordt toegediend, wordt geen interactie met carvedilol verwacht. Verder zijn er aanwijzingen dat CYP3A4 betrokken is bij het metabolisme van carvedilol. Omdat tacrolimus een substraat van P-glycoproteïne en CYP3A4 is, kan de farmacokinetiek ervan ook via deze interactiemechanismen worden beïnvloed door carvedilol.

Impact van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van carvedilol
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 (zie rubriek 5.2). Enkele voorbeelden, die zijn waargenomen bij patiënten of bij gezonde proefpersonen, zijn hieronder vermeld, maar de lijst is niet uitputtend.

Cimetidine: Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de systemische beschikbaarheid van carvedilol verhogen, omdat ze het levermetabolisme door enzymremming verminderen. Daarom wordt zorgvuldige monitoring van deze patiënten aanbevolen als de geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Rifampicine: In een onderzoek met 12 proefpersonen werd carvedilol met ongeveer 60% verminderd bij gelijktijdige toediening met rifampicine en een verminderd effect van carvedilol op de systolische bloeddruk werd waargenomen. Het interactiemechanisme is onbekend, maar kan te wijten zijn aan het feit dat P-glycoproteïne door rifampicine in de darm wordt geïnduceerd. Nauwgezet toezicht op de ß-blokkade bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en rifampicine wordt aanbevolen.

Amiodaron: 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 ß-blokkade bij patiënten die worden behandeld met carvedilol en amiodaron wordt aanbevolen.

Fluoxetine en paroxetine: In een gerandomiseerd cross-over onderzoek bij 10 patiënten met hartfalen leidde gelijktijdige toediening van carvedilol en fluoxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, tot een stereoselectieve remming van het carvedilolmetabolisme met een toename van 77% in de gemiddelde AUC van het (R)-enantiomeer en tot een statistisch niet-significante toename van 35% in de gemiddelde AUC van het (S)-enantiomeer versus de placebo groep. Echter, er werden geen verschillen 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: De gelijktijdige inname van alcohol kan het antihypertensieve effect van carvedilol beïnvloeden en leiden tot diverse bijwerkingen. Het is aangetoond dat de inname van alcohol acute hypotensieve effecten heeft, die de bloeddrukverlaging door carvedilol kunnen versterken. Omdat carvedilol slecht in water en goed in ethanol oplosbaar is, kan de aanwezigheid van alcohol de snelheid en/of mate van absorptie van carvedilol in de darmen beïnvloeden. Ook wordt carvedilol deels gemetaboliseerd door CYP2E1, een enzym waarvan het bekend is dat het wordt geïnduceerd en geremd door alcohol.

Grapefruitsap: De consumptie van een enkelvoudige dosis van 300 ml grapefruitsap leidde tot een 1,2-voudige toename van de AUC van carvedilol in vergelijking met water. Hoewel de klinische relevantie onduidelijk is, dienen patiënten de gelijktijdige inname van grapefruitsap te vermijden, ten minste tot er een stabiele dosis-responsrelatie is vastgesteld.

Farmacodynamische interacties

Insuline of orale anti-diabetica: Middelen met bètablokkerende eigenschappen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale anti-diabetica versterken. De symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd of verminderd worden (met name tachycardie). Bij patiënten die insuline of orale anti-diabetica gebruiken, wordt daarom aangeraden de bloedglucosespiegels regelmatig te controleren (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die depletie van catecholaminen veroorzaken: Patiënten die zowel middelen met bèta-blokkerende eigenschappen gebruiken, evenals geneesmiddelen die de 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.

Calciumkanaalblokkers van de verapamil of, diltiazem-type, amiodaron 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). Geïsoleerde gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamische stoornissen) zijn waargenomen in verband met het

gelijktijdig gebruik van carvedilol en diltiazem. Als carvedilol samen met een van de volgende middelen moet worden toegediend, dan wordt aangeraden om de bloeddruk, hartslag en hartritme (ECG) te monitoren: calciumantagonisten van verapamil, het diltiazem-type of amiodaron, andere anti-aritmica of andere middelen met ß-blokkerende eigenschappen (zie ook rubriek 4.4).

Clonidine: Gelijktijdig gebruik van clonidine, reserpine, guanethidine, methyldopa of guanfacine met β-receptorblokkers kan een extra hypotensief en hartslagverlagend effect hebben. Als de gelijktijdige toediening van β-receptorblokkers en clonidine moet worden gestopt, moet de β-receptorblokker eerst worden gestaakt. De behandeling met clonidine kan dan enkele dagen later worden gestopt door een geleidelijke dosisverlaging.

Antihypertensiva: Net als andere ß-blokkers kan carvedilol de werking versterken van andere antihypertensiva (zoals α1-receptorblokkers) en van geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bijv. barbituraten, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, evenals vaatverwijders en alcohol).

Anesthetica: Tijdens anesthesie moeten de vitale functies nauwlettend worden gecontroleerd vanwege de synergetische, negatief inotrope en hypotensieve effecten van carvedilol, anesthetica en narcotica (zie rubriek 4.4 Speciale 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 inferieure bloeddrukregeling.

Beta-agonist luchtwegverwijders: Non-cardioselectieve bèta-receptorblokkers gaan de effecten van betaagonist 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.
Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).
Bèta-receptorblokkers 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 en bradycardie) voorkomen bij foetus en pasgeborene. Er kan een verhoogd risico op hart- en longcomplicaties bij de neonatus zijn in de postnatale periode. Carvedilol dient daarom niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de voordelen voor de moeder het potentiële risico voor het ongeboren of pasgeboren kind rechtvaardigen.
Behandeling met bèta-receptorblokkers moet worden stopgezet 72-48 uur vóór de verwachte datum van de bevalling. Als dit niet mogelijk is, moet de neonaat gedurende de eerste 48-72 uur van zijn leven worden gemonitord.

Borstvoeding
Dierstudies hebben aangetoond dat carvedilol en diens metabolieten in de moedermelk van ratten worden uitgescheiden en zich daar ophopen. Bij de mens is de uitscheiding van carvedilol in de moedermelk niet onderzocht. Carvedilol is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding. De borstvoeding moet daarom worden gestopt in geval van behandeling met carvedilol.

Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben verminderde vruchtbaarheid van de vrouw aangetoond na behandeling met carvedilol (zie rubriek 5.3).

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, bradycardie en toegenomen hartfalen.

(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 (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 en <1/10)
Soms (≥ 1/1000 en <1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 en <1/1000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens

Tabel 1 vat de bijwerkingen samen die in de hoofdonderzoeken zijn gerapporteerd in verband met het gebruik van carvedilol voor de volgende indicaties: chronisch hartfalen, linkerventrikeldisfunctie na acuut myocardiaal infarct, hypertensie en langdurige behandeling van chronische angina pectoris.

Tabel 1 Bijwerkingen van klinische onderzoeken

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Longontsteking	Vaak
	Bovenste luchtweginfecties	Vaak
	Urineweginfecties	Vaak
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie	Vaak
	Trombocytopenie	Zelden
	Leukopenie	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (allergische reacties)	Zeer zelden
Voedings- en	Gewichtstoename	Vaak
	Hypercholesterolemie	Vaak

stofwisselingsstoornissen	Verslechtering van bloedglucoseregulatiemechanismen (hyperglycemie, hypoglykemie) bij patiënten met diabetes mellitus	Vaak
Psychische stoornissen	Depressie, depressieve stemmingen	Vaak
	Slaapstoornissen	Soms
	Nachtmerries	Soms
	Hallucinaties	Soms
	Verwarring	Soms
	Psychosen	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Presyncope, syncope	Vaak
	Paresthesie	Soms
Oogaandoeningen	Beperkt zicht	Vaak
	Hypolacrimatie (droog oog)	Vaak
	Oogirritaties	Vaak
Hartaandoeningen	Hartfalen	Zeer vaak
	Bradycardie	Vaak
	Hypervolemie (vochtretentie)	Vaak
	AV-block	Soms
	Angina pectoris	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zeer vaak
	Orthostatische hypotensie	Vaak
	Aandoeningen van de perifere bloedsomloop (koude extremiteiten, perifere occlusie, verslechtering van claudicatio intermittens en fenomeen van Raynaud)	Vaak
	Hypertensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Kortademigheid	Vaak
	Longoedeem	Vaak
	Astma bij gepredisponeerde patiënten	Vaak
	Verstopte neus	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Diarree	Vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Soms
	Droge mond	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en gamma-glutamyltransferase (GGT)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties (bijv. allergische huiduitslag, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriatische en nodulaire huidlaesies)	Soms
	Ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)	Niet bekend

	Alopecia	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn aan ledematen	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen en abnormale nierfunctie bij patiënten met gegeneraliseerde vaatziekte en/of nierziekte	Vaak
	Mictiestoornissen	Vaak
	Urine-incontinentie bij vrouwen	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie (uitputting)	Zeer vaak
	Pijn	Vaak
	Zwelling	Vaak

(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).

Metabolisme en voedingsstoornissen
Onder invloed van bèta-receptorblokkers als klasse, kan latente diabetes mellitus manifest worden, bestaande diabetes verergeren en de tegenregulatie van de bloedglucoseconcentratie worden verstoord.

Nier- en urinewegaandoeningen
Carvedilol kan urine-incontinentie bij vrouwen veroorzaken die verdwijnt na het stoppen met het geneesmiddel.

Hartaandoeningen
Sinusknoop arrest bij gepredisponeerde patiënten (bijv. oudere patiënten of patiënten met reeds bestaande bradycardie, sinusknoopdisfunctie of AV-blok).

Huid- en onderhuidaandoeningen
Hyperhidrose.

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 en tekenen
Een overdosis kan ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock, sinusknoop arrest 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; in sommige gevallen kan mechanische ventilatie nodig zijn.
De absorptie van carvedilol in het maag-darmkanaal kan worden verminderd door maagspoeling, toediening van actieve kool en toediening van een laxeermiddel.
De patiënt moet in rugligging worden geplaatst.

De volgende antidota zijn beschikbaar:
- Voor bradycardie:
  Atropine 0,5 mg tot 2 mg i.v. kan worden gebruikt; bij patiënten met refractaire bradycardie dient pacemakertherapie te worden gebruikt.
- In geval van hypotensie of shock:
  Plasmasubstitutie en sympaticomimetica indien noodzakelijk.

Het ß-blokkerende effect van carvedilol kan op een dosisafhankelijke manier worden verminderd door langzame intraveneuze toediening van sympathicomimetische middelen (bijv. isoprenaline, dobutamine, orciprenaline of adrenaline), gedoseerd volgens het lichaamsgewicht en eventueel geantagoneerd. Als een positief inotroop effect nodig is, kan het gebruik van een fosfodiësteraseremmer zoals milrinon worden overwogen. Indien nodig, kan glucagon (1 mg tot 10 mg i.v.) worden gegeven, gevolgd door een continue infusie van 2 tot 5 mg per uur.

Indien perifere vasodilatatie het overheersende symptoom van overdosering is, dient norfenefrine of noradrenaline toegediend te worden met continu bewaking van de circulatie.

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.

Belangrijk:
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. De duur van de behandeling met antidota hangt af van de ernst van de overdosis. De tegenmaatregelen moeten daarom worden genomen totdat de patiënt is gestabiliseerd. Dialyse elimineert carvedilol niet. Dit komt omdat de werkzame stof, waarschijnlijk als gevolg van de hoge plasma-eiwitbinding, niet wordt gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bètablokkers, alfa- en beta- blokkerende stoffen
ATC code: C07AG02

Werkingsmechanisme
Carvedilol is een racemisch mengsel van de twee stereoisomeren R- en S-carvedilol en heeft zowel alfa- als bèta-blokkerende eigenschappen in de therapeutische dosering. Het S-enantiomeer remt de β-adrenoreceptoren op competitieve, niet-selectie wijze, terwijl beide enantiomeren dezelfde blokkerende eigenschappen hebben die specifiek zijn voor α1-adrenerge receptoren. Daarom heeft het negatieve chrono-, dromo-, bathmo- en inotrope effecten op het hart. In hogere concentraties heeft carvedilol ook een zwakke tot matige calciumkanaal-blokkerende activiteit. Het vertoont geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit en heeft (net als propranolol) membraanstabiliserende eigenschappen.

Farmacodynamische effecten
Naast de cardiovasculaire effecten door blokkade van de bèta-adrenerge receptoren die hieronder nader worden beschreven, vermindert carvedilol de perifere vaatweerstand door zijn selectieve blokkade van de alfa-1-adrenoreceptoren. De calciumkanaalblokkerende activiteit van carvedilol kan de doorbloeding in specifieke vaatbedden, zoals de huidcirculatie, verhogen. Door de bèta-blokkerende werking onderdrukt carvedilol het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, waardoor het vrijkomen van renine wordt verminderd en vochtophoping zeldzaam wordt. Het verzwakt de stijging van de bloeddruk door fenylefrine (als alfa1-adrenoceptor-agonist), maar niet die door angiotensine II. Carvedilol heeft ook orgaanbeschermende effecten, die waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk voortkomen uit additieve eigenschappen die verder gaan dan de adrenoreceptor-blokkerende werking. Carvedilol heeft krachtige antioxidanteigenschappen die met beide enantiomeren geassocieerd zijn en is een afvanger van reactieve zuurstofradicalen. Verminderde oxidatieve stress werd behaald bij klinische studies die verschillende markers maten tijdens een chronische behandeling van patiënten met carvedilol. Daarnaast heeft carvedilol antiproliferatieve effecten op menselijke gladde vaatspiercellen. Een normale ratio tussen HDL en LDL cholesterol werd behouden tijdens de behandeling met carvedilol. Bij hypertensieve patiënten met dyslipidemie werd een positief effect gezien op het lipidenprofiel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Klinische studies toonden de volgende resultaten voor carvedilol:

Hypertensie
Carvedilol verlaagt de bloeddruk bij hypertensiepatiënten op basis van een combinatie van ß-blokkade en α1-gemoduleerde vasodilatatie. 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 norephinefrine 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.

Chronisch hartfalen
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. Carvedilol verlaagt de mortaliteit en de noodzaak van cardiovasculaire ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen. Het effect van carvedilol is dosisafhankelijk.

In een grote, internationale, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische mortaliteitsstudie (COPERNICUS), werden 2289 patiënten met ernstig stabiel chronisch hartfalen van ischemische of niet-ischemische oorsprong die al geoptimaliseerde standaardtherapie hadden ontvangen (bijv. met diuretica, ACE-remmers, optioneel digitalis en/of vasodilatoren) gerandomiseerd naar ofwel carvedilol (1156 patiënten) of placebo (1133 patiënten). De patiënten leden aan systolische disfunctie van de linkerventrikel met een gemiddelde ejectiefractie van <20%. Het totale sterftecijfer van één jaar in de carvedilolgroep was 12,8% en dus 35% lager dan in de placebogroep met 19,7% (p = 0,00013). Het voordeel in termen van overleving van de patiënt onder behandeling met carvedilol was consistent in alle bestudeerde subpopulaties, bijv. patiënten met een hoog risico (EF <20%, frequente heropname in het ziekenhuis). In de carvedilol-groep stierf 41% minder patiënten (5,3%) aan plotselinge hartdood dan in de placebogroep (8,9%).

De gecombineerde secundaire eindpunten *sterfte of ziekenhuisopname door hartfalen* (reductie met 31%), *Sterfte of cardiovasculaire ziekenhuisopname* (reductie met 27%) en *mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname* (reductie met 24%) waren allemaal significant lager in de carvedilolgroep dan in de placebogroep (alle p <0,00004).

De incidentie van ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek was lager in de carvedilolgroep dan in de placebogroep (39,0% versus 45,4%). Zelfs tijdens de titratiefase was er geen verhoogde incidentie van verslechtering van hartfalen in de carvedilolgroep in vergelijking met de placebogroep.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van carvedilol bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld vanwege een beperkt aantal en beperkte omvang van studies. Beschikbare studies zijn gericht op behandeling van pediatrisch hartfalen, dat verschilt van de ziekte bij volwassenen wat betreft kenmerken en etiologie. Er zijn een aantal vroege en observationele studies naar deze aandoening uitgevoerd, waaronder studies naar hartfalen wat secundair is aan spierdystrofie. Hierbij werd een potentieel positief effect gezien van carvedilol. Maar de resultaten voor de werkzaamheid van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn niet consistent en derhalve kunnen daar geen conclusies uit worden getrokken.

De veiligheidsgegevens van deze studies laten zien dat de bijwerkingen in het algemeen vergelijkbaar zijn tussen de carvedilol-behandelde groep en de controlegroep. Maar vanwege het kleine aantal deelnemers in vergelijking met studies bij volwassenen en het algemeen ontbreken van een optimaal doseringsschema voor kinderen en adolescenten, zijn de beschikbare gegevens onvoldoende om een pediatrische veiligheidsprofiel voor carvedilol vast te stellen. Het gebruik van carvedilol bij pediatrische patiënten is daarom een veiligheidsrisico en wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van substantiële informatie over de voordelen en de risico's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na inname van een capsule van 25 mg, wordt carvedilol door gezonde proefpersonen snel opgenomen na ongeveer 1½ uur (tmax) met een maximale plasmaconcentratie (Cmax) van 21 mg/l. Na inslikken ondergaat carvedilol een uitgesproken first-pass metabolisme, wat resulteert in een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 25% van mannelijke proefpersonen. Carvedilol is een racemaat en de (S)-(-)-enantiomeer lijkt met een absolute orale biologische beschikbaarheid van 15% sneller te degraderen dan de (R)-(+)-enantiomeer, die een absolute orale biologische beschikbaarheid van 31% heeft. De maximale plasmaconcentratie van (R)-carvedilol is ongeveer het dubbele dan die van (S)-carvedilol.
In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat carvedilol een substraat is van de intestinale P-glycoproteïne-transporter. De rol van P-glycoproteïne in de distributie van carvedilol is ook *in vivo* bevestigd bij proefpersonen.

Distributie
Carvedilol is zeer lipofiel en ongeveer 95% is gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume ligt tussen 1,5 en 2 l/kg. Patiënten met levercirrose hebben een groter distributievolume.

Biotransformatie
In de menselijke lever wordt carvedilol middels oxidatie en conjugatie bijna volledig omgezet in een groot aantal metabolieten, die voornamelijk via de gal worden uitgescheiden. Enterohepatische circulatie is gedetecteerd bij dieren.
Demethylatie en hydroxylatie vormen drie actieve metabolieten met β-blokkerende effecten aan de fenolring. Preklinische studies hebben aangetoond dat deze ongeveer 13 keer krachtiger zijn op de 4'-hydroxyfenolmetaboliet dan in carvedilol. In vergelijking met carvedilol hebben deze drie actieve metabolieten een zwak vaatverwijdend effect. De concentraties van de drie actieve metabolieten bij de mens zijn ongeveer 10 keer lager dan die van de voorloper. Twee van carvedilol's hydroxycarbazolmetabolieten zijn uiterst krachtige antioxidanten, die een 30- tot 80-maal hogere potentie hebben dan carvedilol.
In langzame metaboliseerders kan de vaatverwijdende actieve component worden versterkt.
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 isoenzymen, waaronder CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 en CYP1A2, mogelijk betrokken zijn bij de oxidatie- en hydroxylatieprocessen.
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.

Genetisch polymorfisme
De resultaten van 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 langzame metaboliseerders. De resultaten betreffende de klinische relevantie zijn niet eenduidig. Er werd geconcludeerd dat het genetisch polymorfisme van CYP2D6 mogelijk van beperkt klinisch belang is. Dit onderzoek wordt ondersteund door de waarneming dat verschillen in farmacokinetische eigenschappen door CYP2D6 polymorfisme geen significant effect hadden op de farmacodynamische respons bij gezonde vrijwilligers. En dat er geen relatie was tussen het CYP2D6-genotype of -fenotype en de carvediloldosering of de hoeveelheid bijwerkingen bij patiënten met hartfalen.

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%. Na intraveneuze infusie van 12,5 mg carvedilol bereikte de plasmaklaring bij proefpersonen ongeveer 600 ml/min en de eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 2,5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van een capsule van 50 mg bij dezelfde testpersonen was 6,5 uur, wat ook overeenkomt met de absorptiehalfwaardetijd van de capsule. Na ingestie is de totale lichaamsklaring van (S)-carvedilol ongeveer tweemaal zo groot als die van (R)-carvedilol.

Lineariteit/niet-lineariteit
Er bestaat een lineaire correlatie tussen de dosis en de maximale plasmaconcentratie Cmax.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties
Bij onderzoek van de adrenerge receptorbinding van carvedilol door middel van een radioreceptortest en de kinetiek van zijn enantiomeer, werd een dosisafhankelijk effect gevonden. Hierbij werd een algeheel vlakke lineaire relatie tussen de behandelrespons, gemeten door een toename van de ergometische hartslag, de log-transformatiedosis, de log-transformerende concentraties van de S-enantiomeer en de bezetting van de bèta-1-adrenerge receptoren gevonden. Zoals ook met andere bèta-receptorblokkers is er een tijdelijke ontkoppeling tussen de blootstelling aan het middel en het farmacodynamische effect. Hierbij werd het maximale effect wat betreft hartslag en bloeddruk later bereikt dan de maximale plasmaconcentratie. Metabole verschillen door verschillende CYP2D6 genotypen leidden tot significante farmacokinetische variaties. Maar dit had geen invloed op de hartslag, bloeddruk of bijwerkingen, waarschijnlijk door compensatie door actieve metabolieten en een algeheel vlakke concentratie-effect verband. In het algemeen worden de dosis-respons relaties en kinetisch-dynamische relaties van carvedilol bepaald door complexe interacties tussen enantiomeer-specifieke kinetiek en dynamiek, eiwitbinding en de betrokkenheid van actieve metabolieten, zoals eerder beschreven in deze rubriek.

Farmacokinetiek bij bijzondere klinische omstandigheden

Patiënten met 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).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met hypertensie en nieraandoeningen veranderen de AUC-waarden, eliminatiehalfwaardetijd en maximale plasmaconcentratie niet significant. Renale uitscheiding van onveranderde werkzame stof neemt af bij patiënten met een nieraandoening; de veranderingen van farmacokinetische parameters zijn echter minimaal. Autoregulatie van de renale bloedstroom en glomerulaire filtratie blijven ongewijzigd gedurende langdurige carvedilolbehandeling. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met matige tot ernstige nierziekte (zie rubriek 4.2).
Carvedilol wordt niet geëlimineerd tijdens dialyse, omdat het niet in staat is om door het dialysemembraan te gaan (waarschijnlijk als gevolg van hoge plasma-eiwitbinding).

Patiënten met 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 patiënten
Studies bij kinderen en adolescenten hebben aangetoond dat de gewichtsgerelateerde klaring significant hoger is in vergelijking met volwassenen.

Ouderen
De farmacokinetiek van carvedilol bij hypertensieve patiënten werd niet significant beïnvloed door de leeftijd. In een onderzoek met bejaarde hypertensiepatiënten wijkt het bijwerkingenprofiel niet af van dat van jongere patiënten. In een ander onderzoek, met oudere patiënten met coronaire hartziekten, waren er geen verschillen tussen de gerapporteerde bijwerkingen van jongere patiënten en oudere patiënten. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van de conventionele onderzoeken met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, wijzen de preklinische gegevens niet op bijzondere gevaren voor de mens.
In standaardtests vertoonde carvedilol geen mutageen of tumorverwekkend potentieel.
De toediening van carvedilol bij toxische doses (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x maximale aanbevolen hoeveelheid voor mensen) aan volwassen vrouwelijke ratten resulteerde in verminderde vruchtbaarheid (verminderde paringsfrequentie, verminderd aantal corpora lutea en intra-uteriene implantaties).
Carvedilol vertoonde geen teratogene effecten in onderzoek naar embryotoxiciteit bij ratten en konijnen. Echter werden embryotoxische effecten en verminderde vruchtbaarheid gevonden bij konijnen beneden de maternaal toxische doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon K30
Colloïdaal watervrij silicium
Magnesiumstearaat.

Kleurstoffen:
3,125 mg tabletten bevatten bovendien ijzeroxide rood (E172)
6,25 mg tabletten bevatten bovendien ijzeroxide geel (E172)
12,5 mg tabletten bevatten bovendien ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Polyethyleen (PE-HD) verpakking en dop:
4 jaar

Polyethyleen (PE-HD) verpakking en polypropyleen (PP) dop:
4 jaar

Blisterverpakking:
3,125 mg:
3 jaar

6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg en 50 mg:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polyethyleen (PE-HD) verpakking en dop:
Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Polyethyleen (PE-HD) verpakking en polypropyleen (PP) dop:
Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Blisterverpakking (Al/PVC):
Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6,25 mg; 12,5 mg en 25 mg:
Polyethyleen (PE/HD) verpakking en dop (PE-HD, polypropyleen (PP)): 28, 30, 60, 100, 250 en 500 tabletten.

3,125 mg:
Blisterverpakking (Al/PVC) ingebracht in een doos: 14, 20, 25, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 en 100 tabletten.

6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg en 50 mg:
Blisterverpakking (Al/PVC) ingebracht in een doos: 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98, 98x1 en 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 28745 - Carvedilol Sandoz 3,125 mg, tabletten
RVG 28746 - Carvedilol Sandoz 6,25 mg, tabletten
RVG 28747 - Carvedilol Sandoz 12,5 mg, tabletten
RVG 28748 - Carvedilol Sandoz 25 mg, tabletten
RVG 28749 - Carvedilol Sandoz 50 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:11 augustus 2003
Datum van laatste verlenging: 04 maart 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 10 augustus 2026