

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Carvedilol AL 3,125 mg Tabletten
Carvedilol AL 6,25 mg Tabletten
Carvedilol AL 12,5 mg Tabletten
Carvedilol AL 25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Carvedilol AL 3,125 mg Tabletten
1 Tablette enthält 3,125 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 75,38 mg Lactose und 5,00 mg Sucrose.

Carvedilol AL 6,25 mg Tabletten
1 Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 72,25 mg Lactose und 5,00 mg Sucrose.

Carvedilol AL 12,5 mg Tabletten
1 Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 144,50 mg Lactose und 10,00 mg Sucrose.

Carvedilol AL 25 mg Tabletten
1 Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 85,00 mg Lactose und 60,00 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Carvedilol AL 3,125 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette.

Carvedilol AL 6,25 mg Tabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „S2“ auf der anderen Seite.

Carvedilol AL 12,5 mg Tabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „S3“ auf der anderen Seite.

Carvedilol AL 25 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Zusatzbehandlung einer mittelschweren bis schweren chronisch stabilen Herzinsuffizienz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Essentielle Hypertonie

Carvedilol kann zur Behandlung der Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva, insbesondere Thiazid-diuretika, eingesetzt werden. Es wird eine 1-mal tägliche Einnahme empfohlen, wobei

die maximale Einzeldosis 25 mg und die Tageshöchstdosis 50 mg beträgt.

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg 1-mal täglich während der ersten beiden Tage. Danach wird die Therapie mit 25 mg/Tag fortgesetzt. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in mindestens 2-wöchigen Abständen erhöht werden.

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis bei Hypertonie beträgt 12,5 mg 1-mal täglich. Diese Dosierung ist möglicherweise für die Weiterbehandlung ausreichend.

Wird jedoch mit dieser Dosierung kein adäquates therapeutisches Ansprechen erzielt, kann die Dosierung schrittweise in mindestens 2-wöchigen Abständen erhöht werden.

Chronisch stabile Angina pectoris

Es wird eine 2-mal tägliche Einnahme empfohlen.

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg 2-mal täglich während der ersten beiden Tage. Danach ist die Behandlung mit 25 mg 2-mal täglich fortzuführen. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise in mindestens 2-wöchigen Abständen bis zur empfohlenen Tageshöchstdosis von 100 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen (2-mal täglich), erhöht werden.

Ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg 2-mal täglich während der ersten beiden Tage. Danach wird die Behandlung mit der empfohlenen Höchstdosis von 25 mg 2-mal täglich fortgesetzt.

Herzinsuffizienz

Carvedilol wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zur üblichen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren angewendet.

Die Patienten sollten klinisch stabil sein (keine Änderung der NYHA-Klasse, keine stationäre Behandlung aufgrund der Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss seit mindestens 4 Wochen vor Beginn der Carvedilol-Therapie stabil sein. Darüber hinaus sollten die Patienten eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen, die Herzfrequenz sollte höher als 50 Schläge/min und der systolische Blutdruck über 85 mmHg sein (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anfangsdosis beträgt 3,125 mg 2-mal täglich 2 Wochen lang. Wenn diese Dosis vertragen wird, sollte sie langsam in mindestens 2-wöchigen Abständen bis auf 6,25 mg 2-mal täglich, dann bis auf 12,5 mg 2-mal täglich und schließlich bis auf 25 mg 2-mal täglich erhöht werden. Es sollte die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 85 kg 25 mg 2-mal täglich, bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 85 kg – vorausgesetzt, es liegt keine schwere Herzinsuffizienz vor – 50 mg 2-mal täglich. Eine Dosiserhöhung auf 50 mg 2-mal täglich sollte vorsichtig und

unter intensiver Überwachung des Patienten erfolgen.

Nach Therapiebeginn oder nach Dosiserhöhung, insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und/oder unter Hochdosisbehandlung mit Diuretika, kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptomatik der Herzinsuffizienz kommen. Dies erfordert für gewöhnlich nicht das Absetzen der Therapie, aber die Dosis sollte nicht erhöht werden. Der Patient sollte bis 2 Stunden nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung von einem Arzt/Kardiologen überwacht werden. Vor jeder Dosiserhöhung ist durch ärztliche Untersuchung zu prüfen, ob Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Symptome einer exzessiven Vasodilatation (z.B. Veränderung von: Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus) vorliegen.

Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention wird durch Erhöhung der Diuretikadosis behandelt, die Dosis von Carvedilol sollte nicht erhöht werden, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls Bradykardie auftritt oder im Falle einer Verzögerung der AV-Überleitung, sollte zunächst der Digoxin-Spiegel kontrolliert werden. Es kann gelegentlich notwendig sein, die Carvedilol-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend ganz abzusetzen. Sogar in diesen Fällen ist oft eine Weiterführung der Dosisanpassung möglich.

Während der Dosisanpassung müssen regelmäßig Nierenfunktion, Thrombozyten und Glukose (bei Insulin-abhängigem als auch bei Insulin-unabhängigem Diabetes mellitus) kontrolliert werden. Die Häufigkeit dieser Kontrollen kann nach Abschluss der Dosisanpassung reduziert werden.

Falls die Carvedilol-Therapie für mehr als 2 Wochen unterbrochen wird, sollte die Wiederaufnahme der Therapie mit 3,125 mg 2-mal täglich erfolgen und schrittweise den o.g. Empfehlungen entsprechend erhöht werden.

Niereninsuffizienz

Die erforderliche Dosis muss für jeden Patienten individuell ermittelt werden, aber aufgrund pharmakokinetischer Parameter gibt es keine Hinweise, dass bei niereninsuffizienten Patienten mit Herzinsuffizienz eine Dosisanpassung von Carvedilol erforderlich ist.

Mittelschwere Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht ausreichend belegt.

Ältere Patienten

Ältere Patienten reagieren möglicherweise auf die Carvedilol-Wirkungen empfindlicher und sollten sorgfältiger überwacht werden.

Wie andere Beta-Rezeptorenblocker sollte Carvedilol insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme muss nicht mit den Mahlzeiten erfolgen. Herzinsuffizienz-Patienten jedoch sollten Carvedilol mit einer Mahlzeit einnehmen, da dadurch die Resorption verlangsamt und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie geringer ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV der Herzinsuffizienz-Klassifikation, für die eine parenterale (i.v.) inotrope Therapie angezeigt ist
- Bronchospasmus oder Asthma in der Anamnese
- Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung mit Bronchialobstruktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Klinisch manifeste Leberinsuffizienz
- AV-Block II. oder III. Grades, wenn kein permanenter Herzschrittmacher vorhanden ist
- Schwere Bradykardie (<50 Schläge/min)
- Sick-sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block)
- Kardiogener Schock
- Schwere Hypotonie ($RR_{\text{sys}} < 85$ mmHg)
- Prinzmetal-Angina
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- Schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- Gleichzeitige intravenöse Behandlung mit Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische Herzinsuffizienz:

Bei chronischer Herzinsuffizienz sollte Carvedilol grundsätzlich als Zusatztherapeutikum zu einer bestehenden Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Digitalis und/oder Vasodilatoren gegeben werden. Die Einleitung der Therapie sollte durch einen Klinikarzt überwacht werden. Die Therapie soll nur begonnen werden, wenn der Patient unter konventioneller Basistherapie seit mindestens 4 Wochen stabil ist. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, mit Salz- und Flüssigkeitsmangel, ältere Patienten oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck, sollten nach der 1. Dosis oder nach einer Dosiserhöhung für ca. 2 Stunden überwacht werden, da Hypotonie auftreten kann.

Bei Blutdruckabfall infolge exzessiver Vasodilatation kann zunächst das Diuretikum reduziert werden. Falls die Symptome fortbestehen, kann gegebenenfalls die Dosis eines ACE-Hemmers reduziert werden. Bei Therapiebeginn oder während einer Dosiserhöhung mit Carvedilol kann eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsretention auftreten. In diesen Fällen soll die Dosis des Diuretikums erhöht werden. Es kann jedoch gelegentlich notwendig werden, Carvedilol zu reduzieren oder abzusetzen. Die Carvedilol-Dosis sollte erst erhöht werden, wenn die Symptome

aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder die durch die Vasodilatation verursachte Hypotonie kontrolliert sind.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die mit Digitalis behandelt werden, sollte Carvedilol vorsichtig angewendet werden, da sowohl Digitalis als auch Carvedilol die AV-Überleitungszeit verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktion bei chronischer Herzinsuffizienz

Unter Behandlung mit Carvedilol wurde bei herzinsuffizienten Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolisch <100 mmHg), ischämischer Herzkrankheit und generalisierter Atherosklerose, diffuser Gefäßerkrankung und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Bei herzinsuffizienten Patienten, bei denen diese Risikofaktoren gegeben sind, muss während der Dosisanpassung von Carvedilol die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden. Bei deutlicher Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Dosis von Carvedilol reduziert oder die Therapie abgesetzt werden.

Linksherzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

Vor dem Beginn der Behandlung mit Carvedilol muss der Patient klinisch stabil sein und sollte über die letzten mindestens 48 Stunden einen ACE-Inhibitor erhalten haben. Die Dosierung des ACE-Inhibitors sollte über die letzten mindestens 24 Stunden stabil gewesen sein.

Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Carvedilol sollte bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) mit einer bronchospastischen Komponente, die nicht mit oralen oder inhalativen Arzneimitteln behandelt werden, vorsichtig angewendet werden und nur, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken übersteigt. Bei Patienten mit einer Tendenz zu Bronchospasmen kann es aufgrund einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstands zu Atemnot kommen. Diese Patienten müssen während der Therapieeinleitung und Dosisanpassung sorgfältig überwacht werden, und die Carvedilol-Dosis ist zu reduzieren, wenn während der Behandlung Anzeichen von Bronchospasmen beobachtet werden.

Diabetes

Die Symptome einer akuten Hypoglykämie können durch Carvedilol maskiert werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz kann sich unter Einnahme von Carvedilol die Glucosebilanz verschlechtern. Bei Diabetikern muss daher unter Behandlung mit Carvedilol, insbesondere während der Dosisanpassung, regelmäßig der Blutzucker kontrolliert und gegebenenfalls die blutzuckersenkende Therapie angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5). Der Blutzuckerspiegel sollte auch nach langem Fasten kontrolliert werden.

Periphere Gefäßerkrankung

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Symptome von

arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verstärken können.

Raynaud-Syndrom

Carvedilol sollte bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. Raynaud-Syndrom) vorsichtig angewendet werden, da es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen kann.

Hyperthyreose

Carvedilol kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Anästhesie und große operative Eingriffe

Bei Patienten, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen, ist Vorsicht geboten, da sich die negativ-inotropen Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika gegenseitig verstärken können. Betablocker reduzieren zwar einerseits während einer Anästhesie das Risiko für Arrhythmien, können aber andererseits das Hypotonierisiko erhöhen. Daher sollte die Anwendung bestimmter Anästhetika vorsichtig erfolgen. Neuere Studien lassen jedoch einen positiven Beitrag von Betablockern bei der Prävention der perioperativen kardialen Morbidität und der Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen vermuten.

Bradykardie

Carvedilol kann eine Bradykardie verursachen. Falls die Herzfrequenz auf weniger als 55 Schläge/min absinkt, sollte die Carvedilol-Dosis reduziert werden.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie muss Carvedilol vorsichtig angewendet werden, da Betablocker sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen verstärken können. Bei Patienten mit Psoriasis sollten Betablocker vorsichtig angewendet werden, da sich die Hautreaktionen verschlimmern können.

Psoriasis

Patienten mit einer Vorgeschichte von Psoriasis in Verbindung mit Betablocker-Therapie sollten Carvedilol nur nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einnehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit Calciumantagonisten

Wenn Carvedilol gleichzeitig mit Calciumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem oder anderen Antiarrhythmika, insbesondere Amiodaron, angewendet wird, müssen Blutdruck und EKG des Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Die gleichzeitige intravenöse Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Phäochromozytom

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom sollte vor jeder Anwendung eines Betablockers eine Therapie mit einem Alphablocker begonnen werden. Obwohl Carvedilol eine sowohl alpha- als auch betablockierende Wirkung ausübt, liegen für eine Behandlung bei dieser Grunderkrankung unzureichende Erfahrungen vor, und deshalb sollte die Anwendung bei diesen Patienten vorsichtig erfolgen.

Prinzmetal-Angina

Wirkstoffe mit nicht-selektiver Betablocker-Wirkung können bei Patienten mit Prinzmetal-Angina zu Schmerzen im Brustkorb führen. Es gibt keine klinische Erfahrung mit Carvedilol bei diesen Patienten, wenn auch die Alphablocker-Wirkung von Carvedilol solche Symptome möglicherweise verhindern könnte. Bei Patienten mit Verdacht auf Prinzmetal-Angina sollte die Anwendung von Carvedilol dennoch vorsichtig erfolgen.

Kontaktlinsen

Kontaktlinienträger sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses besteht.

Entzugssyndrom

Wie andere Betablocker darf Carvedilol nicht abrupt abgesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Das Absetzen der Behandlung mit Carvedilol muss schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen erfolgen, beispielsweise indem die jeweilige Tagesdosis alle 3 Tage halbiert wird. Falls notwendig, sollte gleichzeitig eine antianginöse Ersatztherapie eingeleitet werden, um einer Verschlechterung der Angina pectoris vorzubeugen.

Weitere Warnhinweise

Die gleichzeitige Anwendung mit Cimetidin sollte nur vorsichtig erfolgen, da es die Wirkungen von Carvedilol verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten die als langsame Metabolisierer von Debrisoquin gelten, sollten während der Therapieeinleitung streng überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wegen unzureichender klinischer Erfahrung sollte Carvedilol bei Patienten mit labiler oder sekundärer Hypertonie, Orthostase, akuter entzündlicher Herzerkrankung, hämodynamisch relevanter Stenose der Herzklappen oder des Ausflusstraktes, peripherer arterieller Gefäßerkrankung im Endstadium oder bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Alpha-1-Blocker oder Alpha-2-Blocker nicht angewendet werden.

Wegen seiner negativen dromotropen Wirkung sollte Carvedilol bei einem AV-Block 1. Grades mit Vorsicht angewendet werden.

Dopingkontrollen

Die Anwendung von Carvedilol AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Carvedilol AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Warnhinweise über bestimmte sonstige Bestandteile von Carvedilol AL:

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Carvedilol AL nicht anwenden.

Diese Arzneimittel enthalten Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Carvedilol AL nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Carvedilol ist sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor des P-Glykoproteins. Aus diesem Grund ist es möglich, dass die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die vom P-Glykoprotein transportiert werden, durch die gleichzeitige Gabe von Carvedilol erhöht wird. Außerdem kann die Bioverfügbarkeit von Carvedilol durch andere Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins verändert werden.

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

Digoxin und Digitoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Digoxin wurde eine Erhöhung des Digoxin-Spiegels um ca. 15% und bei gleichzeitiger Anwendung von Digitoxin eine Erhöhung des Digitoxin-Spiegels um ca. 13% gemessen. Sowohl Digoxin als auch Carvedilol verlangsamen die AV-Überleitung. Eine verstärkte Überwachung der Glykosid-Plasmaspiegel wird daher bei Beginn, Dosisänderung und am Ende einer gleichzeitigen Therapie mit Carvedilol empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Induktoren und Inhibitoren des Lebermetabolismus

In einer Studie mit 12 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Rifampicin den Plasmaspiegel von Carvedilol um ca. 70%, höchstwahrscheinlich durch eine Induktion des P-Glykoproteins, was zu einer verminderten intestinalen Resorption von Carvedilol führt.

Cimetidin führte zu einer Erhöhung des AUC-Wertes um etwa 30%, jedoch zu keiner Veränderung des C_{max} -Wertes. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Cytochrom P450 Enzyme induzieren (z.B. Rifampicin und Barbiturate) oder hemmen (z.B. Cimetidin, Ketoconazol, Fluoxetin, Haloperidol, Verapamil, Erythromycin), müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol genau überwacht werden, da Enzyminduktoren eine Abnahme und Enzyminhibitoren einen Anstieg der Carvedilol-Serumkonzentration bewirken können.

Allerdings ist aufgrund des relativ geringen Effektes von Cimetidin auf den Carvedilolspiegel die Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Wechselwirkung minimal.

Ciclosporin

In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Carvedilol eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet.

Bei etwa 30% der Patienten musste die Ciclosporindosierung verringert werden, um die Ciclosporinkonzentration im therapeutischen Bereich zu halten, während bei den übrigen keine Dosisanpassung notwendig war. Die Ciclosporindosis wurde bei diesen Patienten im Durchschnitt um 20% reduziert. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der erforderlichen Dosisanpassung wird empfohlen, die Ciclosporinkonzentration nach Einleitung einer Carvedilol-Therapie eng zu überwachen und die Ciclosporindosierung nach Bedarf anzupassen.

Antiarrhythmika

Eine engmaschige Kontrolle sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Amiodaron (oral) oder Klasse-I-Antiarrhythmika erfolgen. Es wurde über Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern kurz nach Einleitung der Betablockertherapie bei Patienten unter Amiodaron berichtet. Bei gleichzeitiger i.v.-Therapie mit Klasse Ia- oder Ic-Antiarrhythmika besteht ein Risiko für Herzversagen.

Amiodaron

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz verminderte Amiodaron die Clearance von (S)-Carvedilol, wahrscheinlich durch eine Hemmung von CYP2C9. Die mittlere Plasmakonzentration von (R)-Carvedilol veränderte sich nicht. Infolgedessen besteht ein mögliches Risiko für eine verstärkte β -Blockade, verursacht durch ein Ansteigen der Plasmakonzentration von (S)-Carvedilol.

Fluoxetin

Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten Cross-over-Studie mit 10 Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer stereoselektiven Hemmung des Metabolismus von Carvedilol und einer 77%igen Erhöhung der mittleren AUC des R(+)-Enantiomers. Bei den Nebenwirkungen, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen**Insulin oder orale Antidiabetika**

Der blutzuckersenkende Effekt von Insulin und oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere die Zunahme der Herzfrequenz). Daher sind bei Diabetikern, die Insulin oder orale Antidiabetika anwenden, regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Zentral wirksame Antihypertensiva oder MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Behandlung mit Reserpin, Guanethidin, Methyl dopa, Guanfacin und Monoaminoxidase-Hemmern (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern) kann zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung. Die Vitalfunktionen sollten überwacht werden.

Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Digoxin kann zu einer zusätzlichen Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit führen.

Verapamil, Diltiazem, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Carvedilol kann das Risiko für AV-Überleitungsstörungen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Clonidin

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin und Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften kann die blutdruck- und herzfrequenzsenkende Wirkung verstärken. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften und Clonidin beendet werden soll, sollte der Betablocker zuerst abgesetzt werden. Die Clonidin-Behandlung kann dann einige Tage später durch schrittweise Dosisverminderung beendet werden.

Calciumantagonisten

Einzelfälle von Erregungsleitungsstörungen (selten mit Störungen der Hämodynamik) wurden beobachtet bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol und Diltiazem. Wie bei anderen Wirkstoffen mit Betablocker-Eigenschaften wird empfohlen, EKG und Blutdruck zu überwachen, wenn Carvedilol oral gleichzeitig mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp verabreicht werden soll (siehe Abschnitt 4.4).

Dihydropyridine

Die Anwendung von Dihydropyridinen (wie z.B. Amlodipin, Felodipin oder Nifedipin) und Carvedilol sollte unter engmaschiger Kontrolle erfolgen, da über Herzversagen und schwere Hypotonie berichtet wurde.

Andere Antihypertensiva

Carvedilol kann die Wirkung von anderen gleichzeitig angewendeten Antihypertensiva (z.B. Alpha-1-Rezeptorantagonisten) und von Arzneimitteln unter engmaschiger Nebenwirkungen wie Barbituraten, Phenothiazinen, tricyclischen Antidepressiva, Vasodilatoren sowie Alkohol oder von Arzneimitteln mit Hypotonie als Teil des Nebenwirkungsprofils verstärken.

Anästhetika

Bei einer Narkose ist Vorsicht geboten, da sich die negativ-inotropen und die blutdrucksenkenden Wirkungen von Carvedilol und bestimmten Anästhetika addieren können (siehe Abschnitt 4.4).

NSAR, Estrogene und Kortikosteroide

Die antihypertensive Wirkung von Carvedilol wird durch Salz- und Wasserretention vermindert.

Sympathomimetika mit alpha- und beta-mimetischen Wirkungen

Es besteht ein Risiko für Hypertonie und exzessive Bradykardie.

β-agonistische Bronchodilatoren

Nicht kardioselektive Betablocker wirken dem bronchierweiternden Effekt von β-agonistischen Bronchodilatoren entgegen. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten wird empfohlen.

Ergotamine

Verstärkte Vasokonstriktion.

Muskelrelaxantien

Verstärkung der neuromuskulären Blockade.

Nitrate

Verstärkte hypotensive Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Carvedilol bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Carvedilol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt gegenüber dem möglichen Risiko.

Betablocker vermindern die Plazentaperfusion, was zum intrauterinen Tod des Feten oder zu einer Fehl- oder Frühgeburt führen kann. Außerdem können beim Feten und beim Neugeborenen Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie, Atemdepression und Hypothermie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für

das Neugeborene ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen. In tierexperimentellen Studien zeigten sich keine stichhaltigen Hinweise auf eine Teratogenität von Carvedilol. Die Behandlung sollte 2–3 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 2–3 Lebenstage überwacht werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Carvedilol oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Carvedilol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Carvedilol nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Carvedilol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit der Patienten zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Aufgrund von individuell unterschiedlichen Reaktionen (z.B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder die Fähigkeit, ohne sicheren Halt zu arbeiten, beeinträchtigt sein. Dies gilt besonders für den Therapiebeginn, nach Dosiserhöhungen, bei einer Therapieumstellung und in Verbindung mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen und Bradykardie ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht Dosis-abhängig.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Risiko für die meisten mit Carvedilol verbundenen Nebenwirkungen ist bei allen Anwendungsgebieten gleich. Ausnahmen werden im Unterpunkt c) aufgeführt.

Siehe Tabelle

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen.			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie.		Thrombozytopenie.	Leukopenie.
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit (allergische Reaktion).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckereinstellung (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bereits vorhandenem Diabetes.			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, depressive Verstimmung.	Schlafstörungen.		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz.		Präsynkope, Synkope, Parästhesien.		
Augenerkrankungen		Sehstörungen, verringerter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizung.			
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz.	Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung.	AV-Block, Angina pectoris.		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie.	Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten, periphere Gefäßkrankheit, Exazerbation von Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom).			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten.		Verstopfte Nase.	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen.			
Leber- und Gallenerkrankungen					Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautreaktionen (z.B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriasiforme und Lichen-planus-ähnliche Hautläsionen), Alopezie.		Schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten.			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit diffuser Gefäßkrankheit und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen.			Harninkontinenz bei Frauen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (Müdigkeit).	Schmerzen.			

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwindel, Synkope, Kopfschmerz und Asthenie sind für gewöhnlich schwach ausgeprägt und treten mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Beginn der Behandlung auf.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann während einer Erhöhung der Carvedilol-Dosis eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und eine Flüssigkeitsretention auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Herzinsuffizienz ist ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis sowohl bei mit Placebo als auch bei mit Carvedilol behandelten Patienten (14,5% bzw. 15,4%, bei Patienten mit Funktionsstörung des linken Ventrikels nach akutem Myokardinfarkt).

Unter Behandlung mit Carvedilol wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und niedrigem Blutdruck, ischämischer Herzkrankheit und diffuser Gefäß-

krankheit und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz eine reversible Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkstoffklasse der Beta-Adrenorezeptorenblocker kann einen latenten Diabetes mellitus manifest werden lassen, zur Verschlechterung eines manifesten Diabetes führen und die Blutzuckergegenregulation hemmen.

Carvedilol kann bei Frauen zu Harninkontinenz führen, die nach Absetzen des Medikaments wieder verschwindet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei einer Überdosierung kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Herzstillstand kommen. Weiterhin können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfällen auftreten.

Therapie

Zusätzlich zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen muss, falls notwendig, unter intensivmedizinischen Bedingungen die Überwachung und Korrektur der Vitalparameter erfolgen.

Atropin kann bei exzessiver Bradykardie angewendet werden, während zur Aufrechterhaltung der Ventrikelfunktion i.v. Glukagon oder Sympathomimetika (Dobutamin, Isoprenalin) empfohlen werden. Falls ein positiv inotroper Effekt erforderlich ist, sollten Phosphodiesterase-Hemmer in Erwägung gezogen werden. Wenn bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation im Vordergrund steht, sollte dem Patienten unter ständiger Kreislaufüberwachung Norfenefrin oder Noradrenalin verabreicht werden. Falls der Patient eine arzneimittelresistente Bradykardie entwickelt, ist eine Schrittmachertherapie einzuleiten.

Bei Bronchospasmus sollte dem Patienten ein Beta-Sympathomimetikum (als Aerosol oder intravenös) gegeben werden, oder es kann intravenös Aminophyllin als langsame Injektion oder Infusion verabreicht werden. Bei Krämpfen wird die langsame intravenöse Injektion von Diazepam oder Clonazepam empfohlen.

Bei Schockzustand des Patienten nach schwerer Überdosierung müssen die supportiven Maßnahmen ausreichend lange fortgeführt werden, d.h. so lange, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, weil unter diesen Bedingungen mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Umverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten des Körpers zu rechnen ist.

Carvedilol ist in hohem Maße an Proteine gebunden, daher kann es durch Dialyse nicht eliminiert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten.
ATC-Code: C07AG02

Carvedilol ist ein vasodilatierender nicht-selektiver Betablocker mit antioxidativen Eigenschaften. Die Vasodilatation ist nachweislich vorwiegend der Alpha₁-Rezeptorblockade zuzuschreiben. Die durch Carvedilol bewirkte Vasodilatation senkt den peripheren Widerstand, die Betablockade kontrolliert das Renin-Angiotensin-System. Die Plasma-Reninaktivität ist vermindert, und Flüssigkeitsakkumulation kommt nur selten vor.

Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Wie Propranolol hat es membranstabilisierende Eigenschaften.

Carvedilol ist ein Racemat aus 2 Stereoisomeren. In tierexperimentellen Modellen zeigten beide Enantiomere eine alpha-adrenerge Rezeptorblockade. Die nicht-selektive Blockade adrenerger Beta₁- und Beta₂-Rezeptoren ist vor allem dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.

Carvedilol ist als hochwirksames Antioxidans ein Absorber freier Sauerstoffradikale. Die Antioxidantienwirkung von Carvedilol und seinen Metaboliten wurde im Tierexperiment *in vitro* und *in vivo* sowie in vielen Humanzelltypen *in vitro* nachgewiesen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die durch Carvedilol verursachte Vasodilatation und Betablockade beim Patienten die folgenden Wirkungen hat: Bei Hypertonikern sinkt der Blutdruck, aber anders als unter Substanzen mit nur betablockierender Wirkung steigt der periphere Widerstand nicht an. Die Herzfrequenz ist leicht vermindert. Nierendurchblutung und -funktion bleiben normal; dasselbe gilt für die periphere Durchblutung, sodass ein Kältegefühl in den Extremitäten, wie dies eine häufige Nebenwirkung von Betablockern ist, nur selten vorkommt.

Bei Langzeittherapie von Angina pectoris-Patienten bewirkt Carvedilol eine Verminderung der Myokardischämie und eine Linderung der Schmerzen. Häodynamik-Studien haben gezeigt, dass Carvedilol sowohl die ventrikuläre Vorlast als auch die Nachlast verringert. Carvedilol hat daher bei Patienten mit Linksherzfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz eine günstige Wirkung auf die Häodynamik sowie auf die Auswurfraction und die Größe des linken Ventrikels. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz werden durch Carvedilol die Mortalität und die Notwendigkeit der stationären Behandlung kardiovaskulärer Probleme verringert.

Carvedilol hat keine nachteiligen Auswirkungen auf das Serumlipidprofil oder die Elektrolytbilanz. Das Verhältnis von HDL (Lipoproteine hoher Dichte) zu LDL (Lipoproteine niedriger Dichte) bleibt normal.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Angaben

Die absolute Bioverfügbarkeit von Carvedilol beträgt ca. 25%. Maximale Konzentrationen

im Serum werden nach ungefähr 1 Stunde erreicht. Die Serumkonzentration verhält sich dosislinear. Bei Patienten, die eine langsame Hydroxylierung von Debrisoquin aufweisen, erhöhte sich die Plasmakonzentration von Carvedilol auf das 2- bis 3-fache im Vergleich zu schnellen Verstoffwechslern von Debrisoquin. Nahrungsaufnahme hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit, die Maximalkonzentrationen im Plasma werden bei Nahrungsaufnahme allerdings erst später erreicht.

Carvedilol ist eine stark lipophile Substanz, die zu ungefähr 98–99% an Plasmaproteine gebunden ist. Das Verteilungsvolumen beträgt circa 2 l/kg, es ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht. Der Effekt der *First-pass*-Metabolisierung nach oraler Anwendung macht circa 60–75% aus; in tierexperimentellen Studien zeigte sich ein enterohepatischer Kreislauf der nicht verstoffwechselten Substanz.

Die Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol liegt im Bereich von 6–10 Stunden. Die Plasma-Clearance beträgt 590 ml/min. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Galle. Carvedilol wird hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden. Ein geringer Anteil wird in Form von Metaboliten über die Niere ausgeschieden.

Studien bei Tier und Mensch ergaben, dass Carvedilol größtenteils zu mehreren Metaboliten verstoffwechselt wird, die vorwiegend über die Galle eliminiert werden.

Carvedilol wird in der Leber hauptsächlich durch Oxidation des aromatischen Rings und Glucuronidierung metabolisiert. Demethylierung und Hydroxylierung im Phenolring führen zu 3 aktiven Metaboliten, die Betarezeptoren blockieren. Präklinische Studien ergaben, dass der 4'-Hydroxyphenol-Metabolit eine um das 13-fache stärkere Betablockerwirkung hat als Carvedilol. Im Vergleich mit Carvedilol wirken diese 3 aktiven Metaboliten nur schwach vasodilatierend. Beim Menschen liegen die Metaboliten in einer ungefähr 10-mal niedrigeren Konzentration vor als Carvedilol. 2 der Hydroxycarbazol-metaboliten von Carvedilol sind hochpotente Antioxidantien, deren Antioxidantienwirkung um 30- bis 80-mal stärker ist als diejenige von Carvedilol.

Wirkungen beim Patienten

Das Alter hat Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Carvedilol. Die Carvedilol-Plasmakonzentration ist bei älteren Patienten um circa 50% höher als bei jungen Patienten.

In einer Studie war bei Patienten mit Leberzirrhose die Bioverfügbarkeit von Carvedilol 4-mal höher, die maximalen Plasmakonzentrationen betragen das 5-fache der Werte und das Verteilungsvolumen war 3-mal höher als bei gesunden Probanden. Bei einigen Patienten mit mittelgradiger (Kreatinin-Clearance 20–30 ml/min) bzw. hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) fanden sich, im Vergleich zu Patienten mit unbeeinträchtigter Nierenfunktion, um circa 40–55% erhöhte Carvedilol-Plasmakonzentrationen. Diese Ergebnisse wiesen allerdings eine erhebliche Schwankungsbreite auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien, in denen Dosierungen von 75 mg/kg und 200 mg/kg (das 38- bis 100-fache der beim Menschen gebräuchlichen Maximaldosis) verabreicht wurden, fanden sich bei Ratten und Mäusen keinerlei karzinogene Wirkungen von Carvedilol.

Bei Säugetieren und anderen Tieren wurden *in vitro* und *in vivo* keine mutagenen Effekte von Carvedilol gefunden.

Bei hoch dosierter Gabe von Carvedilol (≥200 mg/kg = mindestens das 100-fache der humantherapeutischen Maximaldosis) wurden bei schwangeren Ratten Nebenwirkungen auf die Trächtigkeit und Fertilität beobachtet. Unter Dosierungen ≥60 mg/kg (mindestens das 30-fache der humantherapeutischen Maximaldosis) fanden sich Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen der Feten.

Bei Ratten bzw. Kaninchen, die 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg erhielten (das 38- bis 100-fache der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis), trat Embryotoxizität auf (erhöhte Sterblichkeit nach der Embryonennidation), aber keine Missbildungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K 25, Hochdisperses Siliciumdioxid, Sucrose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.
Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterfolie

Carvedilol AL 3,125 mg Tabletten

OP mit 30 Tabletten

OP mit 100 Tabletten

Carvedilol AL 6,25 mg/- 12,5 mg/- 25 mg Tabletten

OP mit 30 Tabletten

OP mit 50 Tabletten

OP mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Carvedilol AL 3,125 mg Tabletten
57252.00.00

Carvedilol AL 6,25 mg Tabletten
57252.01.00

Carvedilol AL 12,5 mg Tabletten
57252.02.00

Carvedilol AL 25 mg Tabletten
57252.03.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

05. April 2004

10. Stand der Information

Februar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin