

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Carvedilol STADA® 6,25 mg Tabletten  
 Carvedilol STADA® 12,5 mg Tabletten  
 Carvedilol STADA® 25 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Carvedilol STADA® 6,25 mg Tabletten**  
 1 Tablette enthält 6,25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
 1 Tablette enthält 72,25 mg Lactose-Monohydrat und 5,00 mg Sucrose.

**Carvedilol STADA® 12,5 mg Tabletten**  
 1 Tablette enthält 12,5 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
 1 Tablette enthält 144,50 mg Lactose-Monohydrat und 10,00 mg Sucrose.

**Carvedilol STADA® 25 mg Tabletten**  
 1 Tablette enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
 1 Tablette enthält 85,00 mg Lactose-Monohydrat und 60,00 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

**Carvedilol STADA® 6,25 mg Tabletten**  
 Länge: 8,8–9,2 mm; Breite: 3,8–4,2 mm; Dicke: 2,6–3,3 mm. Weiße, ovale, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „S2“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Carvedilol STADA® 12,5 mg Tabletten**  
 Länge: 10,8–11,2 mm; Breite: 4,8–5,2 mm; Dicke: 3,8–4,5 mm. Ovale, bikonvexe, weiße Tablette mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „S3“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Carvedilol STADA® 25 mg Tabletten**  
 Durchmesser: 7,8–8,2 mm; Dicke: 3,1–3,8 mm. Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Essenzielle Hypertonie,
- chronisch stabile Angina pectoris,
- Zusatzbehandlung einer mittelschweren bis schweren chronisch stabilen Herzinsuffizienz.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Carvedilol STADA® ist in 3 Stärken erhältlich: Carvedilol STADA® 6,25 mg, - 12,5 mg und - 25 mg Tabletten.

**Essenzielle Hypertonie**

Carvedilol kann zur Behandlung der Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva, insbesondere Thiaziddiuretika, 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 1-mal täglich 12,5 mg während der ersten beiden Behandlungstage. 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 1-mal täglich 12,5 mg. 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 2-mal täglich 12,5 mg während der ersten beiden Behandlungstage. Danach ist die Behandlung mit 2-mal täglich 25 mg 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 2-mal täglich 12,5 mg während der ersten beiden Behandlungstage. Danach wird die Behandlung mit der empfohlenen Höchstdosis von 2-mal täglich 25 mg fortgesetzt.

**Herzinsuffizienz**

Carvedilol wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Herzinsuffizienz zusätzlich zur üblichen Basistherapie mit Diuretika, ACE-Hemmern/AIIRA, Digitalis und/oder Vasodilatoren angewendet. Die zu behandelnden Patienten sollten klinisch stabil sein (keine Änderung der NYHA-Klasse, keine stationäre Behandlung aufgrund der Herzinsuffizienz) und die Basistherapie muss mindestens 4 Wochen stabil sein vor Beginn der Carvedilol-Therapie. 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 2-mal täglich 3,125 mg für 2 Wochen. Wenn diese Dosis vertragen wird, sollte sie langsam in mindestens 2-wöchigen Abständen bis auf 2-mal täglich 6,25 mg, dann bis auf 2-mal täglich 12,5 mg und schließlich bis auf 2-mal täglich 25 mg 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 2-mal täglich 25 mg, bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 85 kg – vorausgesetzt es liegt keine schwere Herzinsuffizienz vor – 2-mal täglich 50 mg. Eine Dosiserhöhung auf 2-mal täglich 50 mg sollte vorsichtig und unter intensiver Überwachung des Patienten erfolgen.

Bei 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 für 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 Diuretika-Dosis behandelt. Die Dosis von Carvedilol sollte erst erhöht werden, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls Bradykardie auftritt oder im Falle einer Verzögerung der AV-Überleitung, sollte zunächst der Digoxin-Spiegel überwacht 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 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 2-mal täglich 3,125 mg erfolgen und schrittweise den o.g. Empfehlungen entsprechend erhöht werden.

**Besondere Patientengruppen**

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

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 Betablocker 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 sollten Carvedilol jedoch mit einer Mahlzeit einnehmen, da dadurch die Resorption verlangsamt und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie geringer ist.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- instabile/dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV der Herzinsuffizienz-Klassifikation, für die eine intravenöse inotrope Therapie angezeigt ist,
- Bronchospasmus oder Asthma in der Anamnese,
- chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung mit Bronchialobstruktion oder Asthma (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 ( $RR_{syst} < 85$  mmHg),
- metabolische Azidose,
- 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/AlIRA, 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 ersten Dosis oder nach einer Dosiserhöhung für ca. 2 Stunden überwacht werden, da Hypotonie auftreten kann.

Bei Blutdruckabfall infolge exzessiver Vasodilatation wird zunächst das Diuretikum reduziert. Falls die Symptome fortbestehen, kann gegebenenfalls die Dosis des ACE-Hemmers/AlIRA 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 gelegentlich unter Einnahme von Carvedilol die Glukosetoleranz 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 allgemein chirurgischen 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.

**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 vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika angewendet wird, müssen Blutdruck und EKG des Patienten sorgfältig überwacht werden.

**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**

Kontaktlinsenträger 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**

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, orthostatischer Hypotonie, 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-Rezeptor-Agonisten nicht angewendet werden.

Wegen seiner negativen dromotropen Wirkung sollte Carvedilol bei einem AV-Block 1. Grades vorsichtig gegeben werden.

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

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Carvedilol STADA® nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Carvedilol STADA® nicht einnehmen.

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

Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Cytochrom P450 Enzyme induzieren (z.B. Rifampicin und Barbiturate) oder hemmen (z.B. Cimetidin, Ketoconazol, Fluoxetin, Haloperidol, Verapamil, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin), müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Carvedilol genau überwacht werden, da Enzyminduktoren eine Abnahme und Enzyminhibitoren einen Anstieg der Carvedilol-Serumkonzentration bewirken können.

#### **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  $\beta$ -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 (wie z.B. Moclobemid oder Phenelzin, mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern) kann zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung und/oder schwerer Bradykardie führen. 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 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), von Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Nebenwirkungen wie Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Vasodilatoren sowie Alkohol oder von Arzneimitteln mit Hypotonie als Teil des Nebenwirkungsprofils verstärken.

**Anästhetika**

Bei einer Narkose muss besonders berücksichtigt werden, dass sich die negativinotropen und die blutdrucksenkenden Wirkungen von Carvedilol und Anästhetika addieren können (siehe Abschnitt 4.4).

**NSAR, Estrogene und Kortikosteroide**

Die antihypertensive Wirkung von Carvedilol wird durch Natrium- 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 bronchienerweiternden Effekt von β-agonistischen Bronchodilatoren entgegen. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten wird empfohlen.

**Ergotamin**

Verstärkte Vasokonstriktion.

**Neuromuskulär blockierende Wirkstoffe**

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 nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

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**

**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

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

In diesem Abschnitt werden bei der Bewertung von Nebenwirkungen folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 5

**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 Gefäßkrankheit 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.

**Management**

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, Iso-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Bronchitis, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie		Thrombozytopenie	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					Überempfindlichkeit (allergische Reaktion)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, gestörte Blutzuckereinstellung (Hyperglykämie, Hypoglykämie) bei Patienten mit bereits vorhandenem Diabetes			
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, depressive Verstimmung	Schlafstörungen		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, Kopfschmerz		Präsynkope, Synkope, Parästhesien		
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen, verringerter Tränenfluss (trockenes Auge), Augenreizung			
<b>Herzkrankungen</b>	Herzinsuffizienz	Bradykardie, Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsüberlastung	AV-Block, Angina pectoris		
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie	Orthostatische Hypotonie, periphere Durchblutungsstörungen (kalte Extremitäten, periphere Gefäßkrankheit, Exazerbation von Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom)			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Dyspnoe, Lungenödem, Asthma bei prädisponierten Patienten		Verstopfte Nase	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautreaktionen (z.B. allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, psoriasiforme und Lichenplanus-ähnliche Hautläsionen), Alopezie		Schwere Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Schmerzen in den Extremitäten			
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit diffuser Gefäßkrankheit und/oder vorbestehender Niereninsuffizienz, Miktionsstörungen			Harninkontinenz bei Frauen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Erektile Dysfunktion		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie (Müdigkeit)	Schmerzen			

prelalin) 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 vasodilatierend wirkender nicht-selektiver Betablocker mit antioxidativen Eigenschaften. Die Vasodilatation ist nachweislich vorwiegend der Alpha<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zuzuschreiben. Die durch Carvedilol bewirkte Vasodilatation senkt den peripheren Widerstand, die Betablockade kontrolliert das Renin-Angiotensin-System. Die Plasma-Reninaktivität ist vermindert. 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 Beta<sub>1</sub>- und Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren ist vor allem dem S(-)-Enantiomer zuzuschreiben.

Carvedilol ist als hoch wirksames Antioxidans ein Absorber freier Sauerstoffradikale. Die Antioxidanzienwirkung 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 reiner 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.

Als Langzeittherapie der Angina pectoris bewirkt Carvedilol nachweislich eine Verminderung der Myokardischämie und eine Linderung der Schmerzen. Hämodynamik-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 Hämodynamik 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 innerhalb ungefähr einer 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 Stoffwechslern von Debrisoquin. Nahrungsaufnahme hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit, die Maximalkonzentrationen im Plasma werden 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 Faeces 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 Glukuronidierung metabolisiert. Desmethylierung und Hydroxylierung im Phenolring führen zu drei aktiven Metaboliten, die Betarezeptoren blockieren. Präklinische Studien ergaben, dass der 4'-Hydroxyphenol-Metabolit eine

um das 13-Fache stärkere Betablockade zeigt als Carvedilol. Im Vergleich mit Carvedilol wirken diese drei aktiven Metaboliten nur schwach vasodilatierend. Beim Menschen liegen die Metaboliten in einer ungefähr 10-mal niedrigeren Konzentration vor als die Muttersubstanz Carvedilol. Zwei der Hydroxycarbazolmetaboliten von Carvedilol sind hoch potente Antioxidanzien, deren Antioxidanzienwirkung um 30- bis 80-mal stärker ist als diejenige von Carvedilol.

#### Besondere Patientengruppen

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 als bei Lebergesunden, 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 (Kreatininclearance 20–30 ml/min) bzw. hochgradiger Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <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 bei den 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

5 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackung.

*Carvedilol STADA® 6,25 mg Tabletten*  
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

*Carvedilol STADA® 12,5 mg Tabletten*  
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

*Carvedilol STADA® 25 mg Tabletten*  
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

## 8. Zulassungsnummern

57248.01.00  
57248.02.00  
57248.03.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
01. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
08. Januar 2009

## 10. Stand der Information

Dezember 2019

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin