Fachinformation
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Querto® 6,25 mg, Tabletten
Querto® 12,5 mg, Tabletten
Querto® 25 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Querto 6,25 mg enthält 6,25 mg Carvedilol.
1 Tablette Querto 12,5 mg enthält 12,5 mg Carvedilol.
1 Tablette Querto 25 mg enthält 25 mg Carvedilol.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Sucrose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Querto 6,25 mg sind gelbe, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einseitig bedruckt mit „F1“.

Querto 12,5 mg sind leicht braune, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einseitig bedruckt mit „H3“.

Querto 25 mg sind weiße bis blass gelblich-beige, runde Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einseitig bedruckt mit „D5“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein unselektiver β- und α_1-Rezeptorenblocker.

Querto 6,25 mg/Querto 12,5 mg
Querto 6,25 mg/Querto 12,5 mg wird angewendet bei stabiler, symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmer und Diuretika mit oder ohne Digitalis), sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Querto 25 mg
- Querto 25 mg wird angewendet bei essentieller Hypertonie, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva (wie Calciumantagonisten oder Diuretika),
- chronisch stabiler Angina pectoris und
- stabiler, symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz aller Schweregrade, ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, in Kombination mit der Standardtherapie (wie ACE-Hemmer und Diuretika mit oder ohne Digitalis), sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Hinweis (zum Einsatz bei chronischer Herzinsuffizienz):
Die Behandlung mit Querto darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der Standardtherapie stabil eingestellt ist, d. h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Querto zumindest für 4 Wochen stabil gewesen sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Essentielle Hypertonie

Die Therapie sollte mit 1 x 12,5 mg Carvedilol pro Tag an den ersten beiden Tagen begonnen werden. Danach kann mit 1 x 25 mg Carvedilol pro Tag weiterbehandelt werden. Im Allgemeinen genügen 25 mg Carvedilol pro Tag.
Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis, jedoch frühestens nach 14 Tagen, auf 2 x 25 mg Carvedilol über den Tag verteilt erhöht werden.
Eine Einzeldosis von 25 mg bzw. eine Tagesmenge von 50 mg Carvedilol darf nicht überschritten werden.

Chronisch stabile Angina pectoris

Die Therapie sollte mit 2 x 12,5 mg Carvedilol pro Tag an den ersten beiden Tagen begonnen werden. Danach sollte mit 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag weiterbehandelt werden. Im Allgemeinen genügen 2 x 25 mg Carvedilol über den Tag verteilt.
Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis, jedoch frühestens nach 14 Tagen, auf 2 x 50 mg Carvedilol über den Tag verteilt erhöht werden.

Chronische Herzinsuffizienz

Die Initialdosis beträgt 2 x 3,125 mg Carvedilol pro Tag über 2 Wochen. Wenn diese Dosis vertragen wird, sollte die Dosis in Intervallen von jeweils mindestens 2 Wochen auf 2 x 6,25 mg Carvedilol, dann auf 2 x 12,5 mg und danach auf 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag erhöht werden. Dabei sollte die höchste vom Patienten tolerierte Dosis angestrebt werden. Die minimal effektive Dosierung beträgt 2 x 6,25 mg Carvedilol pro Tag.
Die maximale Dosierung beträgt in der Regel 2 x 25 mg Carvedilol pro Tag. Nur bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz und mit einem Körpergewicht von über 85 kg kann unter intensiver Überwachung des Patienten vorsichtig versucht werden, die Dosierung auf maximal 2 x 50 mg Carvedilol pro Tag zu erhöhen.
Die Dosis von Querto darf nur dann erhöht werden, wenn der klinische Zustand stabil und zufriedenstellend ist, d. h. wenn keine Symptome hinsichtlich Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder klinisch relevante Nebenwirkungen - insbesondere solche, die aus einer Vasodilatation (z. B. Blutdruckabfall, Schwindel) resultieren - bestehen.
Vor jeder Dosissteigerung sind die Patienten, insbesondere im Hinblick auf die o. g. Symptome zu untersuchen. Des Weiteren müssen vor allem während der Therapieeinstellung (Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis) häufig und regelmäßig ärztliche Untersuchungen (z. B. Nierenfunktion, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus) erfolgen.
Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz-Symptomatik bzw. eine Verstärkung der Nebenwirkungen aufgrund der durch Querto vermittelten Vasodilatation treten oft nur vorübergehend auf und sollten durch eine vorübergehende Dosisreduktion, oder gegebenenfalls Absetzen von Querto, behandelt werden. Ist aber die Symptomatik vorrangig durch Flüssigkeitsretention bedingt, kann zunächst die Diuretika-Dosis erhöht werden.
Die erforderliche Erhaltungsdosis muss für jeden Patienten individuell und unter strenger ärztlicher Überwachung ermittelt werden. Die Langzeittherapie sollte dann mit der jeweils höchsten vertragenen Dosierung erfolgen.
Falls die Therapie mit Querto länger als 2 Wochen unterbrochen wurde, soll die Therapie mit 2 x 3,125 mg pro Tag über 2 Wochen wieder aufgenommen werden und erneut eine schrittweise individuelle Einstellung, wie oben angegeben, erfolgen.

Besondere Dosierungshinweise

Dosierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Nierenfunktion

Die erforderliche Dosis muss für jeden Patienten individuell ermittelt werden. Auf der Basis der pharmakokinetischen Parameter von Carvedilol bei Herzinsuffizienz allein ist keine Dosisanpassung von Querto erforderlich.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Carvedilol ist bei Patienten mit klinisch manifesten Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Dosierung bei älteren Patienten

Essentielle Hypertonie

Zu Therapiebeginn werden auch für ältere Patienten täglich 1 x 12,5 mg Carvedilol empfohlen. Mit dieser Dosierung konnte bei einigen Patienten auch in der Langzeitbehandlung eine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis in Intervallen von mindestens 14 Tagen bis auf die Maximaldosen (Einzeldosis von 25 mg bzw. eine Tageshöchstmenge von 50 mg Carvedilol) erhöht werden.

Chronisch stabile Angina pectoris
Bei älteren Patienten sollte die Tagesdosis von 50 mg Carvedilol (2 x 25 mg Carvedilol, über den Tag verteilt) nicht überschritten werden.

Art und Dauer der Anwendung
Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.
Es wird empfohlen, Querto zusammen mit den Mahlzeiten einzunehmen, damit Carvedilol langsamer resorbiert wird und somit möglicherweise orthostatische Effekte vermindert werden können.
Die Behandlung mit Querto ist in der Regel eine Langzeittherapie und soll, wenn möglich, nicht abrupt abgesetzt, sondern schrittweise in wöchentlichen Intervallen reduziert bzw. ausschleichend beendet werden. Dies ist besonders bei Patienten mit einer ischämischen Herzinsuffizienz zu beachten.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)
Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Carvedilol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Querto sollte daher bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Ältere Patienten
Die Plasmakonzentration von Carvedilol kann in älteren Patienten erhöht sein. Ältere Patienten können daher empfindlicher auf Carvedilol reagieren und sollten sorgfältiger überwacht werden.
Wie bei anderen Betablockern und insbesondere bei Koronarpatienten sollte Carvedilol schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Querto darf nicht eingenommen werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen Carvedilol oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- kardiogenem Schock,
- instabiler/dekompensierter Herzinsuffizienz,
- akuter Lungenembolie,
- Prinzmetal-Angina,
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 85 mmHg),
- schwerer Bradykardie (Patienten, die wegen einer Herzinsuffizienz mit Querto behandelt werden, sollten eine Ruheherzfrequenz $\geq$ 50/min haben)
- AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknotensyndrom, sinuatrialem Block (Ausnahme: Schrittmacher-Therapie),
- Cor pulmonale,
- Asthma bronchiale oder sonstigen Atemwegserkrankungen mit bronchospastischer Komponente (z. B. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung),
- unbehandeltem Phäochromozytom,
- klinisch manifesten Leberfunktionsstörungen,
- metabolischer Azidose,
- gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer),
- gleichzeitiger i.v.-Therapie mit Verapamil, Diltiazem oder anderen Antiarrhythmika,
- während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Essentielle Hypertonie
Querto kann bei essentieller Hypertonie allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere zusammen mit Thiazid-Diuretika, angewendet werden. Wenn eine (Vor-) Behandlung mit Diuretika besteht, wird empfohlen, diese, falls möglich, gegebenenfalls vor Beginn der Querto-Therapie kurzfristig abzusetzen, um einen übermäßigen Blutdruckabfall zu vermeiden.
Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, soll Querto nicht angewendet werden bei labiler oder sekundärer Hypertonie, kompletten Schenkelblockbildern, Neigung zum Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase), akuten entzündlichen Herzerkrankungen, hämodynamisch wirksamen Veränderungen der Herzklappen oder des Herzausflusstraktes, Endstadien peripherer arterieller Durchblutungsstörungen sowie gleichzeitiger Therapie mit α_1-Rezeptorantagonisten oder α_2-Rezeptoragonisten.

Chronische obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD)

Patienten mit COPD mit bronchospastischer Komponente, die keine orale oder inhalative Medikation erhalten, sollten Carvedilol mit besonderer Vorsicht anwenden, und nur dann, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.
Bei Patienten mit Neigung zu Bronchospasmen können Symptome des respiratorischen Distress infolge einer möglichen Widerstandserhöhung der Atemwege aufkommen. Solche Patienten sollten zu Beginn der Therapie und während der Titrationsphase durchgehend überwacht werden.
Die Dosis ist zu reduzieren, sobald Anzeichen von Bronchospasmen festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.5)

Diabetes
Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten notwendig, da frühe Warnzeichen bzw. Symptome einer akuten Hypoglykämie maskiert oder verzögert werden können. Bei Patienten, die gleichzeitig an Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus leiden, kann die Anwendung von Querto mit einer Verschlechterung der Blutglucose-Einstellung verbunden sein (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb muss bei diesen Patienten die Blutglucose-Konzentration zu Beginn der Behandlung bzw. bei Veränderung der Querto-Dosierung regelmäßig kontrolliert werden. Die blutzuckersenkende Therapie ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Periphere Gefäßerkrankungen
Querto sollte bei Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden, da β-Rezeptorenblocker arterielle Durchblutungsstörungen auslösen bzw. verschlechtern können. Bei Patienten mit Raynaud-Phänomen kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen.

Phäochromozytom
Patienten mit Phäochromozytom dürfen erst nach ausreichender α-Rezeptorenblockade mit β-Rezeptorenblockern therapiert werden. Da für Querto keine entsprechenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte es bei Verdacht auf Phäochromozytom nicht angewendet werden.

Angina pectoris
Da für die Anwendung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. mit der Variante Prinzmetal-Angina nur begrenzte klinische Erfahrungen vorliegen, sollte Querto bei dieser Symptomatik nur mit Vorsicht angewendet werden. Arzneimittel mit nicht-selektiver ß-Blocker-Aktivität können Brustschmerzen bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verursachen.
Da nicht auszuschließen ist, dass ein plötzliches Absetzen von Querto, insbesondere bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris oder solchen mit ischämie-bedingter Herzinsuffizienz, gehäufte und/oder intensivere Angina-pectoris-Anfälle, selten auch Herzinfarkte sowie kurzfristig übermäßige, abrupte Blutdruckanstiege verursachen kann, sollte die Behandlung mit Querto nicht abrupt beendet werden. Es empfiehlt sich eine schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen. Falls notwendig, sollte gleichzeitig eine antianginöse Ersatztherapie eingeleitet werden, um einer Verschlechterung der Angina pectoris vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz
Querto soll grundsätzlich immer zusätzlich zu der Herzinsuffizienz-Standardtherapie, bestehend aus Diuretika, Digitalis, ACE-Hemmern und/oder anderen Vasodilatatoren, eingesetzt werden. Die Behandlung mit Querto darf nur begonnen werden, wenn der Patient mit der Standardtherapie stabil eingestellt ist, d. h. die Dosierung dieser bereits bestehenden Standardtherapie muss vor Therapiebeginn mit Querto zumindest für 4 Wochen stabil sein.
Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA $\geq$ III), Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. hochdosierte Diuretika-Therapie), aber auch bei Älteren ($\geq$ 70 Jahre) oder Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck (z. B. systolisch < 100 mmHg) kann es nach Gabe der ersten Querto Dosis, aber auch bei Dosissteigerung zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Demzufolge sollen diese Patienten nach Gabe der ersten Querto-Dosis sowie bei Erhöhung der Dosierung ca. 2 Stunden ärztlich überwacht werden, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.
Insbesondere zu Therapiebeginn kann es bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Symptomatik, insbesondere zu einer verstärkten Flüssigkeitsretention, kommen, so dass zunächst versucht werden kann, die Diuretika-Dosis zu erhöhen. Dabei sollte die Carvedilol-Dosis so lange nicht erhöht werden, bis sich der klinisch stabile Zustand wieder einstellt. Gelegentlich kann es auch notwendig sein, die Querto-Dosis zu reduzieren oder, in sehr seltenen Fällen, die Behandlung mit Querto vorübergehend zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5). Solche Episoden schließen jedoch ein anschließendes erfolgreiches Wiedereindosieren von Querto nicht aus.
Bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol und Herzglykosiden ist eine erhöhte Vorsicht geboten, da beide Substanzen eine Verzögerung der AV-Überleitung bewirken (siehe Abschnitt 4.5).

Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörung

Bei herzinsuffizienten Patienten mit niedrigem Blutdruck (systolisch < 100 mmHg), die zusätzlich an ischämischer Herzkrankheit oder generalisierten Gefäßerkrankungen oder an Niereninsuffizienz leiden, kann unter Behandlung mit Querto eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten, die zumeist reversibel ist. Deshalb muss bei Patienten mit diesen Risikofaktoren die Nierenfunktion während der Einstellung der Querto-Therapie häufig kontrolliert werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion soll die Querto-Dosierung reduziert oder gegebenenfalls die Therapie abgesetzt werden.

Bradykardie
Querto kann eine Bradykardie verursachen. In der Regel sollte die Dosis von Querto reduziert werden, sobald die Pulsfrequenz unter 55 Schläge pro Minute abfällt.

Patienten mit AV-Block I. Grades
Aufgrund des negativen Effektes auf die AV-Überleitung sollte Querto mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block I. Grades angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung von Calciumantagonisten und Antiarrhythmika
Bei gleichzeitiger Anwendung von Querto und Calciumantagonisten oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus (EKG, insbesondere bei Verapamil oder Diltiazem) angezeigt, da es verstärkt zu Blutdruckabfall, Bradykardie und/oder Herzrhythmusstörungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Anästhesie
Bei einer bevorstehenden Narkose ist die Addition des negativ inotropen Effektes und der blutdrucksenkenden Wirkung von Querto und Anästhetika/Narkotika zu beachten (siehe Abschnitt 4.5).

Fasten
Auch bei strengem Fasten ist eine sorgfältige ärztliche Überwachung der Blutglucose-Konzentration erforderlich.

Hyperthyreose
Querto kann die Symptome einer Hyperthyreose maskieren.

Überempfindlichkeit
Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Hyposensibilisierungstherapie ist bei der Anwendung von ß-blockierenden Substanzen, wegen der Gefahr von überschießenden anaphylaktischen Reaktionen, besondere Vorsicht geboten.

Psoriasis
Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln mit β-blockierenden Eigenschaften nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Kontaktlinsenträger
Bei Kontaktlinsenträgern ist die Möglichkeit eines verminderten Tränenflusses zu beachten.

Zuckerunverträglichkeit
Querto enthält Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, hereditären Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Querto nicht einnehmen.

Dopinghinweis
Die Anwendung von Querto kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Querto als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 (siehe Abschnitt 5.2). Einige Beispiele, die

bei Patienten oder bei gesunden Probanden beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet. Diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Herzglykoside
Bei gleichzeitiger Anwendung von Querto und Herzglykosiden kann es zu einem stärkeren Abfall der Herzfrequenz bzw. zu einer Verzögerung der AV-Überleitung kommen.

Digoxin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Carvedilol und Digoxin wurde eine Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels um ca. 15 % und bei gleichzeitiger Gabe von Digitoxin eine Erhöhung des Digitoxin-Serumspiegels um ca. 13 % gemessen. Eine verstärkte Überwachung der Glykosid-Serumspiegel wird daher bei Beginn, bei Dosisänderung und am Ende einer gleichzeitigen Carvedilol-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.)

Blutdrucksenkende Arzneimittel
Die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel (wie z. B. α_1-Rezeptorenblocker) oder solcher, die möglicherweise hypotone Nebenwirkungen haben (wie z. B. Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva sowie gefäßerweiternde Mittel und Alkohol), kann verstärkt werden.

Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Clonidin, Guanfacin
Die gleichzeitige Anwendung von Querto und Reserpin, Guanethidin, Methyldopa, Clonidin oder Guanfacin kann eine zusätzliche herzfrequenzsenkende Wirkung haben. Sollten, in begründeten Ausnahmefällen, Querto und Clonidin gleichzeitig angewendet werden, darf Clonidin erst dann stufenweise abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Behandlung mit Querto beendet worden ist. Patienten, die Reserpin oder MAO-Hemmer einnehmen, sollten sorgfältig auf Zeichen einer Hypotonie und/oder schweren Bradykardie überwacht werden.

Ciclosporin
In zwei Studien mit Nieren- und Herztransplantationspatienten, die oral Ciclosporin erhielten, wurde nach Beginn einer Therapie mit Querto eine Erhöhung der Ciclosporin-Plasmakonzentrationen beobachtet. Es scheint, dass Carvedilol die Resorption von Ciclosporin durch Hemmung der Aktivität des p-Glykoproteins im Darm steigert. Zur Erhaltung des therapeutischen Ciclosporin-Spiegels war eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis um durchschnittlich 10 - 20 % erforderlich. Aufgrund der erheblichen Variabilität der individuellen Ciclosporin-Spiegel wird empfohlen, die Ciclosporin-Konzentration nach Beginn der Therapie mit Carvedilol sorgfältig zu überwachen und die Dosis von Ciclosporin gegebenenfalls anzupassen. Im Falle einer i.v.-Gabe von Ciclosporin wird keine Wechselwirkung mit Carvedilol erwartet.

Orale Calciumantagonisten und andere Antiarrhythmika
Bei gleichzeitiger Anwendung von Querto und oral einzunehmenden Calciumantagonisten, insbesondere vom Verapamil- oder Diltiazemtyp, oder anderen Antiarrhythmika wie Amiodaron, können sich die kardiodepressiven Wirkungen verstärken. Das Risiko von AV-Überleitungsstörungen kann erhöht sein. Deshalb ist unter diesen Bedingungen eine sorgfältige Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz und -rhythmus (EKG) angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika und Narkotika
Bei einer Narkose können sich die negativ inotropen Effekte und die blutdrucksenkende Wirkung von Carvedilol und einiger Anästhetika und Narkotika addieren. Aus diesem Grund wird eine sorgfältige Überwachung der Vitalparameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cyclooxygenasehemmende Arzneimittel
Die gleichzeitige Gabe von cyclooxygenasehemmenden Arzneimitteln (wie z. B. Acetylsalicylsäure) oder Corticosteroiden und β-Rezeptorenblockern kann zu einem erhöhten Blutdruck und einer schlechteren Blutdruckkontrolle führen.

Blutzuckersenkende Arzneimittel
Die Wirkung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln kann verstärkt werden. Die Symptome einer Hypoglykämie können maskiert oder abgeschwächt sein (insbesondere die Zunahme der Herzfrequenz). Daher sind bei Diabetikern regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin, Hydralazin, Alkohol
Cimetidin, Hydralazin und Alkohol können die systemische Verfügbarkeit von Querto erhöhen, da sie über eine Enzymhemmung dessen hepatische Metabolisierung vermindern. Daher wird eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten bei gleichzeitiger Gabe empfohlen.

Rifampicin
In einer Studie mit 12 gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Rifampicin den Plasmaspiegel von Carvedilol und bewirkte eine verringerte blutdrucksenkende Wirkung, höchstwahrscheinlich durch eine Induktion des p-Glykoproteins, welches zu einer verminderten intestinalen Resorption von Carvedilol führt.

Amiodaron
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz verringerte Amiodaron die Clearance von *S*-Carvedilol, wahrscheinlich durch eine Hemmung von CYP2C9. Die mittlere *R*-Carvedilol Plasmakonzentration veränderte sich nicht. Somit besteht, verursacht durch die erhöhte *S*-Carvedilol Plasmakonzentration, eine potenzielle Gefahr für eine erhöhte β-Blockade.

Fluoxetin
Die gleichzeitige Gabe von Carvedilol und Fluoxetin, einem starken Inhibitor von CYP2D6, führte in einer randomisierten cross-over Studie mit 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.

Nicht-selektive β-Rezeptorenblocker
Nicht-selektive β-Rezeptorenblocker vermindern die bronchodilatatorische Wirkung von β -agonistischen Bronchodilatatoren. In solchen Fällen wird eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Querto liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien gaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential (siehe Abschnitt 5.3).
β -Rezeptorenblocker vermindern die Plazentaperfusion. In der Folge kann es zum intrauterinen Fruchttod des Feten, zu Fehl- und Frühgeburten kommen. Außerdem können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen unerwünschte Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie, Bradykardie, Atemdepression und Hyperthermie) auftreten. In der postnatalen Phase besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardialer und pulmonaler Komplikationen. Daher sollte Querto in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Feten bzw. das Neugeborene rechtfertigt.
Die Behandlung mit β-Rezeptorenblockern sollte 72 - 48 Stunden vor dem erwarteten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, so muss das Neugeborene für die ersten 48 - 72 Lebensstunden überwacht werden.

Stillzeit
Carvedilol ist lipophil. Aus Studien mit laktierenden Tieren geht hervor, dass Carvedilol und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden und dort akkumulieren. Es muss daher im Fall einer Behandlung mit Querto abgestillt werden. Querto ist in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf einer regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z. B. Schwindel, Müdigkeit) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosierungserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz
Das mit der Anwendung von Carvedilol verbundene Nebenwirkungsprofil, das bei der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz beobachtet wurde, entspricht dem bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie und der chronischen Angina pectoris beobachteten. Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz jedoch etwas höher.
Die Erfahrungen aus der Routineanwendung stimmen mit dem aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungsprofil überein.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Pneumonie, Infektion des oberen respiratorischen Traktes, Infektion des Harntraktes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	Häufig	Anämie
	Selten	Thrombozytopenie
	Sehr selten	Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, bei Patienten mit Diabetes mellitus: Hyperglykämie, Hypoglykämie und Verschlechterung der Blutglucoseregulationsmechanismen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Asthenie (inklusive Erschöpfung, beobachtet besonders zu Beginn der Therapie, normalerweise leicht ausgeprägt)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	Sehr häufig	Herzversagen, Hypotonie
	Häufig	Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Ödeme inklusive generalisierte Ödeme, Ödeme in den abhängigen Partien, periphere und genitale Ödeme, Beinödeme, Hypervolämie und Flüssigkeitsretention vor allem während der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.4)
	Gelegentlich	Synkopen (inklusive Präsynkopen), totaler AV-Block, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, vor allem während der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Schmerzen
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen bei Patienten mit generalisierter Gefäßerkrankung und/oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht dosisabhängig.
Die Herzkontraktilität kann bei der Dosiseinstellung vermindert sein, dies ist jedoch selten.

Bei Patienten mit Hypertonie und chronisch stabiler Angina pectoris
Das mit der Anwendung von Carvedilol verbundene Nebenwirkungsprofil, das bei der Behandlung der Hypertonie und der chronischen Angina pectoris beobachtet wurde, entspricht dem bei der Behandlung der chronisch stabilen Herzinsuffizienz beobachteten. Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei Patienten mit Hypertonie und Angina pectoris jedoch etwas geringer.
Die Erfahrungen aus der Routineanwendung stimmen mit dem aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungsprofil überein.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Pneumonie, Infektion des oberen respiratorischen Traktes, Infektion des Harntraktes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem	Häufig	Anämie
	Sehr selten	Erhöhung von ALAT, ASAT und Gamma-GT, Thrombozytopenie, Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, bei Patienten mit Diabetes mellitus: Hyperglykämie, Hypoglykämie und Verschlechterung der Blutglucoseregulationsmechanismen (siehe Abschnitt 4.4)
Psychatrische Erkrankungen	Häufig	Depressionen, Niedergeschlagenheit
	Gelegentlich	Schlafstörungen und Alpträume, Halluzinationen, Verwirrtheit
	Sehr selten	Psychosen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, und Müdigkeit (besonders zu Beginn der Therapie, normalerweise leicht ausgeprägt)
	Gelegentlich	Parästhesien
Augenerkrankungen	Häufig	Verminderter Tränenfluss (besonders bei Kontaktlinsenträgern), Augenreizungen
	Gelegentlich	Sehstörungen
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	Sehr häufig	Herzversagen, Hypotonie
	Häufig	Bradykardie, orthostatische Hypotonie (besonders zu Beginn der Therapie)
	Gelegentlich	Synkopen (inklusive Präsynkopen), totaler AV-Block, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, vor allem während der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.4) Synkopen (besonders zu Beginn der Therapie), Störungen der peripheren Zirkulation (kalte Extremitäten, periphere Verschlusskrankheit, Verschlechterung einer bestehenden intermittierenden Claudication und von Raynaud-Phänomenen), AV-Block, Angina-pectoris-Anfälle (inklusive Brustschmerz), Symptome von Herzinsuffizienz, peripheres Ödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Asthma und Dyspnoe bei prädisponierten Patienten, pulmonales Ödem
	Selten	Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Diarrhöe
	Gelegentlich	Verstopfung, Erbrechen
	Selten	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautreaktionen wie allergisches Exanthem, Dermatitis, Urtikaria und Pruritus. Psoriatische Hautläsionen können auftreten oder bestehende Läsionen können sich verschlechtern
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Gliederschmerzen
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Miktionsstörungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schmerzen
	Sehr selten	Allergische Reaktionen

Hinweise
Mit Ausnahme von Schwindel, Sehstörungen, Bradykardie und Verstärkung einer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei allen Patientengruppen nicht dosisabhängig.

Nach der Markteinführung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Insbesondere nicht selektive β-Rezeptorenblocker können zur Manifestation eines latenten Diabetes mellitus führen, manifester Diabetes kann sich verschlechtern, und die Blutglucoseregulationsmechanismen können beeinträchtigt sein. Ebenso sind leichte Störungen des Glucosehaushaltes während der Behandlung mit Carvedilol möglich, jedoch nicht häufig.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Durch die Wirkung von β-Rezeptorenblockern kann Alopezie hervorgerufen werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Es wurde *sehr selten* Harninkontinenz bei Frauen gemeldet. Diese Nebenwirkung war nach Absetzen der Medikation reversibel.

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 der Intoxikation
Bei Überdosierung kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie, Herzinsuffizienz sowie kardiogenem Schock und Herzstillstand kommen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapie von Intoxikationen
Neben allgemeinen Maßnahmen muss gegebenenfalls unter intensivmedizinischen Bedingungen die Überwachung und Korrektur der vitalen Parameter erfolgen, unter Umständen kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden.
Die Resorption von Carvedilol im Magen-Darm-Trakt kann durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und Gabe eines Abführmittels verringert werden.
Der Patient soll in Rückenlage gebracht werden.

Als Gegenmittel stehen zur Verfügung:
- bei Bradykardie: Atropin 0,5 bis 2 mg i.v., bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmacher-Therapie erfolgen.
- bei Hypotonie oder Schock: Plasmaersatzmittel und gegebenenfalls Sympathomimetika.

Der β-blockierende Effekt von Carvedilol kann durch langsame i.v.-Gabe von nach Körpergewicht dosierten Sympathomimetika, z. B. Isoprenalin, Dobutamin, Orciprenalin oder Adrenalin, dosisabhängig vermindert und gegebenenfalls antagonisiert werden.

Falls ein positiv inotroper Effekt nötig ist, kann die Gabe eines Phosphodiesterasehemmers, z. B. Milrinon, in Erwägung gezogen werden. Gegebenenfalls kann Glucagon (1 bis 10 mg i.v.) verabreicht und, falls erforderlich, als Dauerinfusion von 2 bis 5 mg/Stunde fortgesetzt werden.
Wenn bei dem Intoxikationsbild die periphere Vasodilatation überwiegt, ist die Gabe von Norfenefrin oder Norepinephrin bei kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse erforderlich.
Bei Bronchospasmus sollten ß-Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch i.v.) oder Aminophyllin i.v. gegeben werden.
Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i.v.-Gabe von Diazepam oder Clonazepam.

Wichtiger Hinweis:
Bei schweren Intoxikationen mit Schocksymptomatik ist die Behandlung mit Gegenmitteln ausreichend lange fortzusetzen, da mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer Rückverteilung von Carvedilol aus tieferen Kompartimenten zu rechnen ist. Die Dauer der Behandlung mit den Gegenmitteln hängt von der Schwere der Überdosierung ab. Die Gegenmaßnahmen sollten deshalb bis zur Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden.

Carvedilol wird während der Dialyse nicht eliminiert, da der Wirkstoff, vermutlich aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung, nicht dialysiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: α- und β-rezeptorenblockierende Substanzen
ATC-Code: C07AG02

Carvedilol ist eine nicht-selektive β-rezeptorenblockierende Substanz mit vasodilatierenden Eigenschaften. Carvedilol ist ein Racemat. Beide *R*- und *S*-Enantiomere weisen dieselben antioxidativen und α_1-Adrenorezeptor-blockierenden Eigenschaften auf.

Wirkmechanismus
Die Vasodilatation erfolgt primär aufgrund einer selektiven α_1-Rezeptorenblockade. Carvedilol besitzt keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität und wirkt membranstabilisierend.
Die nicht-selektiven Eigenschaften der β-adrenergischen Rezeptorenblocker sind mit dem *S*-Enantiomer von Carvedilol assoziiert.

Pharmakodynamische Wirkungen
Carvedilol weist eine starke antioxidative Wirkung auf und kann freie Sauerstoffradikale binden. Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol und seiner Metaboliten wurden in *In-vitro*- und in *In-vivo*-Experimenten im Tiermodell und *in vitro* an verschiedenen menschlichen Zelltypen sowie in klinischen Studien demonstriert.
Carvedilol hat eine antiproliferative Wirkung auf humane Zellen der glatten Gefäßmuskulatur.
Präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass der 4-Hydroxyphenol-Metabolit eine etwa 13-fach stärkere β-blockierende Wirkung als Carvedilol besitzt. Drei aktive Metaboliten besitzen im Vergleich zu Carvedilol eine schwache vasodilatierende Wirkung, und gegenüber der Muttersubstanz ist ihre Konzentration etwa 10-fach geringer. Außerdem weisen zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten ein extrem starkes, etwa 30- bis 80-fach gegenüber Carvedilol erhöhtes, antioxidatives Potential auf.
Aufgrund der vasodilatierenden Eigenschaft reduziert Carvedilol den peripheren Gefäßwiderstand, und aufgrund der β-Blockade wird die Plasma-Renin-Aktivität vermindert. Deshalb sind Fälle von Flüssigkeitsretention selten.
Carvedilol reduziert den peripheren Gefäßwiderstand auch über die selektive Blockade der α_1-Adrenorezeptoren.
Carvedilol hemmt den Anstieg des Blutdruckes, der durch Phenylephrin verursacht wird. Bei einem Blutdruckanstieg durch Angiotensin II zeigt Carvedilol diese Hemmung nicht.
Carvedilol hat keine unerwünschten Auswirkungen auf das Lipidprofil. Das normale Verhältnis von HDL/LDL wird nicht beeinflusst.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Hypertonie
Bei hypertonen Patienten wird die Blutdrucksenkung nicht von einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes begleitet, und der periphere Blutfluss bleibt erhalten. Die Herzfrequenz wird mäßig gesenkt. Der renale Blutfluss und die Nierenfunktion bleiben normalerweise unverändert. Carvedilol erhält das Schlagvolumen und reduziert den totalen peripheren Widerstand.
Die Blutversorgung verschiedener Organe und Gefäßbette (Nieren, Skelettmuskulatur, Vorderarme, Beine, Haut, Gehirn oder Carotis-Arterie) wird durch Carvedilol nicht beeinträchtigt. Kalte Extremitäten wurden unter Carvedilol-Behandlung im Vergleich mit einem selektiven Betablocker weniger häufig beobachtet. Das frühe Auftreten von Erschöpfung während einer Bewegungsaktivität wurde ebenfalls weniger häufig beobachtet.
Carvedilol bewirkt bei Hypertonikern eine Erhöhung der Plasma-Norepinephrin-Konzentration.

Koronare Herzkrankheit
Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wirkt Carvedilol antiischämisch und antianginös. Diese Eigenschaften von Carvedilol bleiben in Langzeittherapien erhalten. Studien zur hämodynamischen Akutwirkung zeigen eine Verringerung der ventrikulären Vor- und Nachlast, des myokardialen Sauerstoffbedarfs und der sympathischen Überaktivität.

Chronische Herzinsuffizienz
Bei Patienten mit ischämischer oder nicht ischämischer chronischer Herzinsuffizienz reduzierte Carvedilol signifikant die Mortalität sowie die Hospitalisierungsraten und verbesserte die Symptome und die linksventrikuläre Funktion. Diese Wirkung von Carvedilol ist dosisabhängig.

In einer großen internationalen doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Mortalitätsstudie (COPERNICUS) wurde 2289 Patienten mit schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz ischämischen oder nicht ischämischen Ursprungs, welche bereits eine optimierte Standardtherapie (z. B. mit Diuretika, ACE-Hemmern, gegebenenfalls Digitalis und/oder Vasodilatatoren) erhielten, randomisiert entweder Carvedilol (1156 Patienten) oder Placebo (1133 Patienten) verabreicht. Die Patienten litten an einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von < 20 %. Die Gesamtmortalität bezogen auf 1 Jahr lag in der Carvedilol-Gruppe mit 12,8 % um 35 % niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 19,7 % (p = 0,00013). Der Vorteil in Bezug auf das Überleben von Patienten war unter Carvedilol-Therapie innerhalb aller untersuchter Subpopulationen, wie z. B. Hochrisikopatienten (EF < 20 %, häufige Rehospitalisierung), konsistent. Am plötzlichen Herztod sind in der Carvedilol-Gruppe 41 % Patienten weniger (5,3 % versus 8,9 %) verstorben als in der Placebo-Gruppe.
Die kombinierten sekundären Endpunkte, Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Reduktion um 31 %), Mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung (Reduktion um 27 %) und Mortalität oder Hospitalisierung, gleich welcher Ursache (Reduktion um 24 %), lagen in der Carvedilol-Gruppe alle signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (alle p ≤ 0,00004).
Die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen während der Studie war in der Carvedilol-Gruppe geringer als in der Placebo-Gruppe (39,0 % versus 45,4 %). Auch in der Titrationsphase fand sich in der Carvedilol-Gruppe keine häufigere Inzidenz der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Carvedilol wird schnell resorbiert. Bei Carvedilol handelt es sich um ein Substrat des intestinalen Transporters p-Glykoprotein, welcher eine wichtige Rolle bei der Bioverfügbarkeit von bestimmten Arzneimitteln spielt. Die maximale Serumkonzentration wird etwa nach 1 Stunde erreicht. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der Dosis und dem erreichten Serumspiegel. Carvedilol ist sehr lipophil, es wird zu etwa 98 bis 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 2 l/kg. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das Verteilungsvolumen erhöht.

Biotransformation
Beim Menschen wird Carvedilol in der Leber durch Oxidation und Konjugation fast vollständig zu polaren und meist wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt, die vor allem biliär ausgeschieden werden. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe von Carvedilol ca. 60 bis 75 %. Ein enterohepatischer Kreislauf wurde bei Tieren nachgewiesen.

Der oxidative Metabolismus von Carvedilol ist stereoselektiv. Das *R*-Enantiomer wird überwiegend durch CYP2D6 und CYP1A2 metabolisiert, während das *S*-Enantiomer hauptsächlich durch CYP2C9 und weniger durch CYP2D6 abgebaut wird. Weitere CYP450-Isoenzyme, die in den Metabolismus involviert sind, sind CYP3A4, CYP2E1 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration von *R*-Carvedilol ist um etwa das 2-Fache höher als die von *S*-Carvedilol.

Das *R*-Enantiomer wird überwiegend durch Hydroxylierung abgebaut.

Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Carvedilol (vorwiegend des *R*-Enantiomers) kommen. Dies führt zu einem Anstieg der α-blockierenden Wirkung.

Durch Demethylierung und Hydroxylierung am Phenol-Ring entstehen drei aktive Metaboliten mit β-blockierenden Wirkungen. In präklinischen Studien zeigte sich, dass diese beim 4´-Hydroxyphenol-Metaboliten ca. 13-mal stärker sind als bei Carvedilol. Im Vergleich zu Carvedilol haben die drei aktiven Metaboliten nur eine schwache vasodilatierende Wirkung. Die Konzentrationen der drei aktiven Metaboliten sind beim Menschen ca. 10-mal geringer als die der Ausgangssubstanz. Zwei der Hydroxycarbazol-Metaboliten von Carvedilol sind extrem starke Antioxidantien, welche eine 30- bis 80-mal stärkere Wirkung als Carvedilol gezeigt haben.

Bei Langsam-Metabolisierern kann die vasodilatierende Wirkkomponente verstärkt werden.

Elimination
Nach oraler Gabe beträgt die Halbwertszeit von Carvedilol etwa 6 Stunden. Die Plasma-Clearance liegt bei 500 - 700 ml/min. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend biliär. 60 % einer Dosis erscheinen als Metaboliten in den Faeces. Ein geringer Anteil wird in Form verschiedener Metaboliten über die Niere ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei verschiedenen Patientenpopulationen
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (z. B. Leberzirrhose) erhöht sich die systemische Verfügbarkeit von Carvedilol aufgrund eines verringerten First-Pass-Effektes etwa um das 4-Fache (bis zu 80 %), und die Plasmaspiegel sind ca. 5-fach höher als bei Lebergesunden. Daher ist Carvedilol bei Patienten mit klinisch manifesten Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Die Autoregulation der Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration bleiben durch eine Langzeit-Behandlung mit Carvedilol unbeeinflusst.
Bei Patienten mit Hypertonie und mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz wurde tendenziell eine Erhöhung der AUC-Werte im Vergleich zu Nierengesunden beobachtet. Die Daten variierten aber sehr stark und überlappten deutlich mit den der Nierengesunden. Die bisherigen Erfahrungen mit Carvedilol bei Patienten mit verschiedenen Graden von Niereninsuffizienz ergaben, dass das Ausmaß einer Nierenfunktionseinschränkung in der Regel nur wenig Einfluss auf die Pharmakokinetik von Carvedilol hatte. Mehrere offene Studien zeigten, dass Carvedilol ein wirksames Medikament für Patienten mit renaler Hypertonie ist. Dies gilt auch für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, für Hämodialysepatienten, und Nierentransplantierte. Carvedilol bewirkt eine allmähliche Senkung des Blutdrucks sowohl an Dialyse-, als auch an Nichtdialysetagen. Die blutdrucksenkende Wirkung ist dabei mit jener von Nierengesunden vergleichbar.
Carvedilol wird bei der Dialyse nicht eliminiert, da es die Dialyse-Membran nicht passieren kann. Ergebnisse aus Vergleichsstudien an Hämodialysepatienten lassen auf eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carvedilol gegenüber Calciumantagonisten schließen.

Patienten mit Herzinsuffizienz
In einer Studie mit 24 Herzinsuffizienzpatienten war die Clearance von *R*- und *S*-Carvedilol signifikant geringer als zunächst auf der Basis von Daten gesunder Probanden vermutet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von *R*- und *S*-Carvedilol durch die Herzinsuffizienz signifikant verändert wird.

Diabetes Patienten
Bei Hypertonikern mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes hatte Carvedilol keine Auswirkung auf die Nüchtern- und post-prandialen Blutglucosewerte oder das glykosilierte Hämoglobin A_1, noch war eine Dosisanpassung von Antidiabetika erforderlich.
Carvedilol hatte auch keine Auswirkung auf den Glucose-Toleranztest. Carvedilol verbesserte die Insulinansprechbarkeit sowohl bei nicht-diabetischen Hypertonikern mit verminderter Insulinansprechbarkeit (Syndrom X), als auch bei Hypertonikern mit nicht-insulin-abhängigem Diabetes.

Kinder und Jugendliche
Zur Pharmakokinetik bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Geriatrische Patienten
Die Pharmakokinetik von Carvedilol bei Hypertoniepatienten wurde durch das Alter nicht signifikant beeinflusst. In einer Studie mit älteren Hypertoniepatienten zeigte sich kein abweichendes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu jüngeren Patienten. In einer anderen Studie, in die ältere Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf die gemeldeten Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die für jüngere Patienten gemeldet wurden.

<u>Bioverfügbarkeit</u>
Die absolute Bioverfügbarkeit von Carvedilol beim Menschen liegt bei ca. 25 %. Sie wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert, nur die maximalen Plasmaspiegel werden verzögert erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Standardtests ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder tumorerzeugendes Potential von Carvedilol. In Fertilitätsstudien an erwachsenen weiblichen Ratten zeigte Carvedilol bei einer für die Tiere toxischen Dosis (≥ 200 mg/kg, 100 x MRHD) eine Abnahme der Fertilität (Abnahme der Paarungshäufigkeit, reduzierte Anzahl von Gelbkörpern und intrauterinen Implantationen). Eine erhöhte postimplantative Todesrate wurde beobachtet.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigte Carvedilol keine teratogenen Wirkungen. Es wurden keine Fehlbildungen in Ratten und Mäusen bei Dosierungen von 200 mg/kg bzw. 75 mg/kg gefunden (38 - 100 x MRHD). Beim Kaninchen traten jedoch unterhalb maternal toxischer Dosierungen embryo-/fetotoxische Effekte und Fertilitätsstörungen auf.
Dosierungen > 60 mg/kg (> 30 x MRHD) verursachen bei Tieren eine Verzögerung des Wachstums und der Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

6,25 mg/12,5 mg/25 mg
Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon K 25, Crospovidon, Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid
Querto 6,25 mg: zusätzlich Eisenoxidhydrat (E 172)
Querto 12,5 mg: zusätzlich Eisenoxidhydrat (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172)

Hinweis für Diabetiker
1 Tablette:
Querto 6,25 mg enthält 51,8 mg Lactose und 21,2 mg Sucrose entsprechend 0,006 BE.
Querto 12,5 mg enthält 59,1 mg Lactose und 12,5 mg Sucrose entsprechend 0,006 BE.
Querto 25 mg enthält 10 mg Lactose und 25 mg Sucrose entsprechend 0,003 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Querto 6,25 mg, Tabletten: 3 Jahre.
Querto 12,5 mg, Tabletten: 4 Jahre.
Querto 25 mg, Tabletten: 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Tabletten können sich unter Lichteinfluss verfärben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Querto 6,25 mg, Tabletten
Blisterpackungen mit 14, 28 und 100 Tabletten
Klinikpackung: Blisterpackungen mit 20 Tabletten

Querto 12,5 mg, Tabletten
Blisterpackungen mit 28 und 100 Tabletten
Klinikpackung: Blisterpackungen mit 20 Tabletten

Querto 25 mg, Tabletten
Blisterpackungen mit 100 Tabletten
Klinikpackung: Blisterpackungen mit 20 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Entsorgung von nicht verwendeten/die Haltbarkeit überschrittenen Arzneimitteln:
Die Freisetzung von Pharmazeutika in die Umwelt sollte minimiert werden. Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser entsorgt werden und die Entsorgung über den Hausmüll ist zu vermeiden. Benutzen Sie die bereitstehenden Sammelbehälter, falls an Ihrem Standort vorhanden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 825332 5
Telefax: 0800 825332 9
E-Mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Querto 6,25 mg, Tabletten: 37052.02.00
Querto 12,5 mg, Tabletten: 37052.01.00
Querto 25 mg, Tabletten: 37052.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.03.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig