

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALB COR® 6.25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Bir tablette, 6.25 mg karvedilol bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (62.58 mg)

Sodyum lauril sülfat (1 mg)

Kroskarmellos sodyum (2,25 mg)

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Açık sarı, renkli, yuvarlak, hafif bombeli, bir taraf, çentikli, diğer tarafında C2 logosu bulunan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Karvedilol, esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla (kalsiyum kanal blokörleri ve diüretikler; özellikle tiazid diüretikleri) birlikte kullanılabilir.

Koroner kalp hastalığı

Stabil anjinal, profilaktik tedavisi için kullanılır.

Kronik kalp yetmezliği

Karvedilol, stabil, hafif, orta ve ağır kronik kalp yetmezliği tedavisinde endikedir. Genellikle Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri, diüretikler ve opsiyonel olarak dijitallerle (standart tedavi) birlikte kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Karvedilol tedavisi uzun süreli bir terapidir.

Tedavi birdenbire kesilmemeli ve kesileceği zaman haftalar içinde gittikçe azaltılarak kesilmelidir. Bu durum özellikle aynı zamanda koroner arter hastalığı olan hastalar için önemlidir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Esansiyel hipertansiyon:

Tedavinin başlangıcında ilk 2 gün için önerilen doz günde bir kez 12.5 mg'dır. Bundan sonra, için önerilen doz günde bir kez 25 mg'dır. Gerekirse doz, en az 2 haftalık aralıklarla

art,r,larak günde bir kez ya da ikiye bölünerek günlük maksimum doz olan 50 mgøa ç,kar,labilir.

Koroner kalp hastal, ,:

Tedavinin ba lang,c,nda ilk 2 gün için önerilen doz günde iki kez 12.5 mgød,r. Bundan sonras, için önerilen doz günde iki kez 25 mgød,r. Gerekirse doz, en az 2 haftal,k aral,klarla art,r,larak günlük maksimum doz olan 100 mgøa ç,kar,labilir (günde iki kez).

Semptomatik, stabil, kronik kalp yetmezli i:

Dozaj ki iye göre ayarlanmal, ve dozun art,r,lmas, s,ras,nda bir doktor taraf,ndan yak,ndan izlenmelidir. Dijital, diüretik ve Anjiyotensin Dönü türücü Enzim (ADE) inhibitörleri kullanan hastalarda karvedilol tedavisine ba lamadan önce bu ilaçlar,n dozlar, stabilize edilmelidir.

Tedavi ba lang,c,nda önerilen doz, 2 hafta boyunca günde iki kez 3.125 mgød,r. Bu doz tolere ediliyorsa doz, en az iki haftal,k aral,klarla önce günde iki kez 6.25 mg, sonra günde iki kez 12.5 mg ve sonra da günde iki kez 25 mgøa ç,kar,labilir. Doz, hastan,n tolere edebildi i en yüksek düzeye kadar art,r,lmal,d,r.

Hafif, orta ya da a ,r kronik kalp yetmezli i olan 85 kilogram,n alt,ndaki hastalarda önerilen maksimum doz günde iki kez 25 mgød,r. Hafif ya da orta iddette kalp yetmezli i olan 85 kilogram,n üzerindeki hastalarda önerilen maksimum doz ise günde iki kez 50 mgød,r.

Her doz art,r,m,ndan önce hasta, a ,rla an kalp yetmezli i ya da vazodilatasyon semptomlar, aç,s,ndan bir doktor taraf,ndan de erlendirilmelidir. Kalp yetmezli inde geçici kötüle me veya s,v, retansiyonu diüretik dozu art,r,larak tedavi edilmelidir; nadiren karvedilolün dozu azaltmak ya da geçici olarak karvedilol tedavisini durdurmak gerekebilir. Karvedilol tedavisine bir haftadan uzun bir süre ara verilmi se, tedaviye günde iki kez daha dü ük dozla ba lanmas, ve yukar,da belirtilen doz art,r,m,n,n uygulanmas, önerilir. Karvedilol tedavisine iki haftadan uzun bir süre ara verilmi se, tedaviye günde iki kez 3.125 mg ile ba lanmas, ve yukar,da belirtilen doz art,r,m,n,n uygulanmas, önerilir.

Vazodilatasyon semptomlar,n,n tedavisinde ba lang,ç olarak, diüretiklerin dozu azalt,lmal,d,r. Semptomlar devam ederse, ADE inhibitörü (e er kullan,l,yorsa) dozu dü ürülebilir, bunun devam,nda da gerekirse karvedilol dozu azalt,labilir. Bu artlar alt,nda, a ,rla an kalp yetmezli i ya da vazodilatasyon semptomlar, stabilize oluncaya kadar karvedilol dozu art,r,lmamal,d,r.

Uygulama şekli:

Tablet su ile al,nmal,d,r. Kronik kalp yetmezli i hastalar,nda CALB COR® yiyeceklerle birlikte verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

De i ik derecelerde böbrek disfonksiyonu (böbrek yetmezli i dahil) olan hastalarla ilgili mevcut farmakokinetik verilere göre, orta ve a ,r iddette böbrek yetmezli i olan hastalarda karvedilol doz emas,nda de i iklik önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karvedilol, karaci er disfonksiyonu klinik olarak belirgin olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (<18 ya) güvenlili i ve etkilili i de erlendirilmemi tir.

Geriyatrik popülasyon:

Semptomatik kronik kalp yetmezli i: özel kullanım gerektirmez.

Hipertansiyon: Başlangıç dozu olarak günlük 12.5 mg önerilir. Bu baz, olgularda tatminkar kontrol sağlanır. Yanıt yetersiz olduğunda, doz günde bir kez ya da bölünmüş dozlarda günlük en fazla 50 mg'a çıkarılabilir.

Anjina: Önerilen en yüksek günlük doz bölünmüş olarak verilen 50 mg'dır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Karvedilol, aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır:

- Karvedilol veya ilaç içerdiği diğer kardiyak ilaçlarla birlikte kullanılması, duyarlılık
- Stabil olmayan/dekompansiz kalp yetmezliği
- Klinik olarak belirgin karaciğer disfonksiyonu
- Önemli ölçüde sınırlı, tutulumu olan hastalar

Diğer β-blokörlerle olduğu gibi, karvedilol u hastalarda kullanılmamalıdır:

- 2. ve 3. derece AV bloku (kalp, pacemaker yerleştirilmediyse)
- Aşırı bradikardi (< 50 at/dakika)
- Hasta sinüs sendromu (sino-atriyal blok dahil)
- Aşırı hipotansiyon (sistolik kan basıncı, < 85 mmHg)
- Kardiyojenik şok,
- Bronkospazm ya da astım öyküsü olan hastalar
- Metabolik asidoz

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CALB COR®'ün içeriğinde laktoz vardır. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar, bu ilaç kullanmamalıdır, gerekir.

CALB COR® her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasen sodyum içermez. Sodyum miktarına bağlı olarak herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Kronik konjestif kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, karvedilolün doz artırılması, sırasındaki kalp yetmezliği kötüleşmeye ya da sınırlı retansiyonu görülebilir. Bu durumda, diüretikler artırılarak klinik denge oluncaya kadar karvedilol dozu artırılmamalıdır. Bazen karvedilol dozunu azaltmak ya da nadir olarak ilaç kullanılmaması geçici olarak durdurmak da gerekebilir. Bu tür dönemler, karvedilolün sonradan başarıyla uygulanmasını engellemez. Her iki ilaç da AV iletiyi yavaşlatması nedeniyle, karvedilol dijital glikozidleri ile kombine olarak kullanılmamalıdır, dikkat edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliğinde böbrek fonksiyonu: Konjestif kalp yetmezliği ile birlikte düşük kan basıncı (sistolik KB < 100 mm Hg), iskemik kalp hastalığı, ve yaygın damar hastalığı, ve/veya altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda karvedilol tedavisiyle renal fonksiyonlarda geri dönüşü kötüleşmeye saptanmıştır. Bu risk faktörlerini taşıyan konjestif kalp yetmezliği hastalarında, dozun artırılması, sırasındaki böbrek fonksiyonları izlenmeli ve böbrek yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda doz azaltılmamalı, ya da ilaç kesilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Bronkospazm gözlenen kronik obstrüktif akciğer hastalığı, (KOA) bulunan ve oral ya da inhalasyon yolu ile ilaç almayan hastalarda karvedilol ancak potansiyel yarar potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmamalıdır. Bronkospazm e ilimi olan hastalarda, solunum yolundaki olası bir direnç artışı, nedeniyle solunum distressi gözlenebilir.

Karvedilole ba lang,ç a mas,nda ve doz art,r,m, s,ras,nda hastalar yak,ndan izlenmeli ve tedavi s,ras,nda bronkospazm görülürse karvedilol dozu azalt,lmal,d,r.

Diyabet: Akut hipogliseminin erken belirti ve semptomlar,n,n maskelenebilmesi ya da azalabilmesi nedeniyle diabetes mellitus hastalar,nda karvedilol kullan,m,nda dikkatli olunmal,d,r. Kronik kalp yetmezli i bulunan diyabetli hastalarda, karvedilol kullan,m, kan glukozunun kontrolünü güçle tirebilir. lac,n β -blokör özellikleri nedeniyle latent diabetes mellitus belirginle ebilir, belirgin diyabet kötüle ebilir ve kan glukoz regülasyonu bozulabilir.

Periferik damar hastalığı: β -blokörler arteriyel yetmezlik semptomlar,n, h,zland,rabilece i ya da iddetlendirebilece inden, periferik damar hastal, , olanlarda karvedilol dikkatli kullan,lmal,d,r.

Raynaud fenomeni: Periferik dola ,m bozuklu u olan hastalarda semptomlar iddetlenebilece inden karvedilol dikkatli kullan,lmal,d,r.

Tirotoksikoz: β -blokör özelli i olan di er ajanlarda oldu u gibi karvedilol de tirotoksikoz semptomlar,n, gizleyebilir.

Anestezi ve genel cerrahi: Genel cerrahi uygulanan hastalarda, karvedilol ve anestezi ilaçlar,n sinerjistik negatif inotrop etkileri nedeniyle dikkatli olunmal,d,r.

Bradikardi: Karvedilol, bradikardiye neden olabilir. Nab,z dakikada 55 at,m,n alt,na dü erse karvedilol dozu azalt,lmal,d,r.

Aşırı duyarlılık: β -blokörlerin alerjenlere duyarlı, , ve anafaktik reaksiyonlar,n derecesini art,rabilmesi nedeniyle ciddi a ,r, duyarlı,k reaksiyonu öyküsü olan ve desensitizasyon (duyars,zla t,rma) tedavisi uygulanan hastalarda karvedilol dikkatle kullan,lmal,d,r.

Psoriasis: β -blokörlerle tedaviye ba l, psöriyazis öyküsü olan hastalarda karvedilol ancak yarar-risk tablosu dikkate al,narak kullan,lmal,d,r.

Kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte kullanım: Verapamil ya da diltiazem türü kalsiyum kanal blokörleriyle veya di er antiaritmik ilaçlarla birlikte karvedilol tedavisi uygulanan hastalarda, EKG ve kan bas,nc,n,n dikkatle izlenmesi gerekir.

Feokromositoma: Feokromositomal, hastalarda, β -blokör kullan,lmadan önce bir α -blokör uygulamas,na ba lanmal,d,r. Karvedilol, hem α -blokör, hem β -blokör farmakolojik aktivite göstermesine ra men, bu ko ullarda kullan,m,yla ilgili deneyim yoktur. Bu nedenle, feokromositomadan ku kulan,lan hastalarda karvedilol uygulamas,nda dikkatli olunmal,d,r.

Prinzmetal varyant anjina: Prinzmetal varyant anjinas, bulunan hastalarda non-selektif β -blokör aktivite gö üs a r,s,na neden olabilir. Karvedilolün α -blokör aktivitesi bu tür semptomlar, önleyebilse de, böyle hastalarda karvedilol kullan,m,yla ilgili klinik deneyim yoktur. Yine de, Prinzmetal varyant anjinas,ndan üphelenilen hastalarda karvedilol dikkatle kullan,lmal,d,r.

Kontakt lens: Kontakt lens kullananlar gözya ,nda azalma riskini göz önünde bulundurmal,d,r.

Kesilme sendromu: Özellikle iskemik kalp hastal, , olanlarda, karvedilol tedavisi birdenbire kesilmemelidir. Bu hastalarda karvedilolün kesilmesi a amal, olmal,d,r (2 haftal,k süre içinde).

Semptomatik hipotansiyon ve senkop görülebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkile meler:

Karvedilol, P-glikoprotein substrat, olman,n yan, s,ra ayn, zamanda inhibitördür. Bu nedenle, P-glikoprotein ile ta ,nan ilaçlar,n biyoyararlan,m,, birlikte al,nan karvedilol ile artabilir. Buna ek olarak, karvedilolün biyoyararlan,m,, P-glikoprotein indükleyicileri veya inhibitörleri ile de i tirilebilir.

CYP2D6 ve CYP2C9 inhibitörlerinin yan, s,ra indükleyicileri de sistemik ve/veya presistemik

karvedilol metabolizması, stereoseçici olarak değerlendirilebilir ve bu da R ve S-karvedilolün artması veya azalması, plazma konsantrasyonlarına yol açar. Hastalarda veya sağlıklı kişilerde yapılan gözlemlenen bazı örnekler aşağıda liste halinde verilmiştir ancak liste ayrıntılı değildir.

Digoksin: Digoksin ve karvedilolün birlikte uygulanmasında digoksinin konsantrasyonları, %15 kadar artar. Hem karvedilol hem de kalp glikozidleri AV iletimini yavaşlatır. Karvedilole bağımlı olarak, doz ayarlandığında ya da tedavi kesildiğinde digoksin düzeylerinin daha dikkatle izlenmesi önerilir.

İnsülin ve oral hipoglisemik ilaçlar: β -blokör etkili ilaçlar, insülin ve oral hipoglisemiklerin kan şekeri üzerindeki etkisini artırabilirler. Hipoglisemi belirtileri maskelenebilir veya azalabilir (özellikle taşikardi). Bu nedenle insülin ya da oral hipoglisemik kullanan hastaların kan glukozunun düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Karaciğer metabolizması, indükleyici ve inhibitörleri (CYP2D6 ve CYP2C9): Rifampisin karvedilol plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %70 azaltır. Simetidin EAA'ı yaklaşık %30 artırır fakat maksimum konsantrasyon (C_{maks})da deiyimli yoldan geçmez.

Rifampisin gibi karma fonksiyonlu oksidaz indükleyici alan hastalarda karvedilolün serum düzeyleri azalabileceğinden ve simetidin gibi karma fonksiyonlu inhibitörleri alanların serum düzeyleri artabileceğinden bu hastalar dikkatle izlenmelidir.

Simetidin karvedilol düzeyleri üzerindeki etkisi düşük olduğundan herhangi bir klinik etkileme olasılığı minimumdur.

Katekolamin-depleksiyonuna neden olan ilaçlar: β -blokör özellikleri olan ilaçlarla birlikte katekolamin depleksiyonuna neden olan bir ilaç (ör. rezerpin ve/veya monoamin oksidaz inhibitörleri) alan hastalar hipotansiyon ve/veya iddatli bradikardi belirtileri açısından izlenmelidir.

Siklosporin: Kronik vasküler rejeksiyon görülen 21 böbrek transplant hastası üzerinde karvedilol tedavisi sonrasında ortalama siklosporin konsantrasyonlarında hafif artış gözlemlenmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda, siklosporin konsantrasyonları, terapötik aralıkta tutmak amacıyla siklosporin dozunun azaltılması gerektiğinde hastalarda herhangi bir ayarlama gerekmeyiştir. Ortalamada, bu hastalarda siklosporinin dozu yaklaşık %20 azaltılmıştır. Gereken doz ayarlamasının, özellikle geniş ölçüde deiyenlik göstermesi nedeniyle, siklosporin konsantrasyonları, karvedilol tedavisine başlanmasından sonra azalması ve siklosporin dozunun uygun şekilde ayarlanması önerilir.

Verapamil, diltiazem ve diğer antiaritmikler: Karvedilolle kombinasyon halinde AV iletim bozuklukları, riskini artırabilirler (Bkz. Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Fluoksetin: Kalp yetmezliği olan 10 hastada gerçekleştirilen randomize, çapraz geçimli çalışmada, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetinin birlikte uygulanması, ortalama R(+) enantiomer AUC'sinde %77 artış ile karvedilol metabolizması, stereoseçici inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Ancak, tedavi edilen gruplar arasında advers etkiler, kan basıncı veya kalp atış hızı açısından hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

Farmakodinamik etkilemeler:

Klonidin: Klonidin β -blokör ilaçlarla birlikte uygulanması, kan basıncı ve kalp atış hızını, deiyücü etkilerini potansiyalize edebilir. Klonidin β -blokör ilaçlarla birlikte uygulandığında, tedavi sonlandırılmak istendiğinde, β -blokör ajan önce kesilmelidir. Klonidin tedavisi birkaç gün sonra doz kademeli olarak deiyülerek kesilebilir.

Kalsiyum kanal blokörleri: (Bkz. Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) Karvedilol ve diltiazem birlikte oral yolla uygulandı, ında izole olgularda ileti bozukluğu (nadiren hemodinamik denge bozukluğu ile birlikte) gözlenmiştir. β -blokör aktivitesi olan diğer ilaçlarda olduğu gibi, verapamil ya da diltiazem türü kalsiyum kanal blokörleri oral yoldan karvedilole birlikte uygulandı, ında, EKG ve kan basıncı, dikkatle izlenmelidir.

β -blokör aktivitesi olan diğer ajanlarda olduğu gibi karvedilol, birlikte uygulanan antihipertansif etkili (örn. α_1 reseptör antagonistleri), ya da advers etki profilinin bir parçası, da hipotansiyon olan ilaçların etkisini güçlendirebilir.

Anestezi sırasında karvedilol ve anestezik ilaçların sinerjistik negatif inotrop ve hipotansif etkilerine çok dikkat edilmesi gerekir.

NSA ilaçlar: Steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar ile eş zamanlı kullanımı, kan basıncında artışa neden olabilir ve kan basıncı kontrolünü azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, C'dir. 2. ve 3. trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Karvedilolün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlardaki kullanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Karvedilolün gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerindeki etkisi açısından yetersizdir (bkz bölüm 5.3). İnsanadaki potansiyel risk bilinmemektedir.

Beta blokörler, plasentan perfüzyonunu azaltır; bu da, rahim içi fetüs ölümü ve immatür ve prematüre doğumlara neden olabilir. Buna ek olarak, fetüste ve yeni doğanda advers etkiler (özellikle hipoglisemi ve bradikardi) görülebilir. Doğum sonrası dönemde, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlarda risk artabilir, olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, malar, karvedilol ile teratojenisite olumsuzumuna dair süstantif kanıt sunmamıştır.

CALB COR® gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır (beklenen yararlar potansiyel risklerden fazla ise).

Laktasyon dönemi

Karvedilolün insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, malar, karvedilol ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin ya da CALB COR® tedavisinin kesilip kesilmeyeceği kararlı, emzirmenin çocuk için yararlı ile CALB COR® tedavisinin kadını için yararlı, dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karvedilolün hastalar, n araç ya da makine kullanma yetene i üzerindeki etkisi konusunda hiçbir çal, ma yapılmam, t,r. Ki iden ki iye de i iklik gösteren reaksiyonlar (ba dönmesi, yorgunluk) nedeniyle araç ve makine kullanma ya da yardım, z çal, ma yetene i bozulabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıç, doz artım, sonrasında, ilaç de i imi ve birlikte alkol kullanıld, , zamanlar için geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\times 1/10$); yaygın ($\times 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\times 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\times 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Bronit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Seyrek: Trombositopeni

Çok seyrek: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hipersensitivite (alerjik reaksiyon)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı, hiperkolesterolemi, önceden diyabeti olan hastalarda bozulmuş kan glikoz kontrolü (hiperglisemi, hipoglisemi)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, depresif duygudurum

Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları,

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Presenkop, senkop, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları, göz salgısında azalma (göz kuruması), göz iritasyonu

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Kardiyak yetmezlik

Yaygın: Bradikardi, ödem (generalize, periferik, baş ve genital ödem, bacaklarda ödem dahil), hipervolemi, arteriyel yüklenmesi

Yaygın olmayan: Atriyo-ventriküler blok (AV blok), anjina pectoris

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, periferel dolaşım bozuklukları, (soğuk ekstremiteler, periferik damar hastalıkları, aralıklı, topallama alevlenmesi ve Reynaud fenomeni)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, pulmoner ödem, predispoze hastalarda astım

Seyrek: Nazal konjesyon, hırıltı, ve grip benzeri semptomlar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, karın ağrısı,

Yaygın olmayan: Konstipasyon

Seyrek: Akut mesanejini

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamiltransferaz (GGT) düzeylerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları, (alerjik ekzantem, dermatit, terlemenin artması, ürtiker, kaşıntı, psoriatik ve liken-planus benzeri deri lezyonları,) alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı,

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği ve yaygın damar hastalıkları, ve / veya alta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyon bozuklukları, idrar emme bozuklukları,

Çok seyrek: Kadınlarda idrar tutamama

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni (yorgunluk)

Yaygın: Ağrı,

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ntoksikasyon semptomları,

Doz aşımı durumunda ağır hipotansiyon, bradikardi, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve kalp durması görülebilir. Ayrıca solunum problemleri, bronkospazm, kusma, bilinç bozukluğu ve jeneralize nöbetler de görülebilir.

ntoksikasyon tedavisi: Genel prosedürlerin yanı sıra, gerekirse yoğun bakım ünitelerinde, ya amsal parametreler izlenmeli ve düzeltilmelidir. Ağrıdaki destekleyici tedaviler de uygulanabilir:

Hasta yatar pozisyonunda olmalıdır.

Atropin: 0,5-2 mg i.v. (ağrı, bradikardi için).

Glukagon: ba lang,çta 1-10 mg i.v., sonra uzun süreli infüzyon olarak 2-5 mg/saat (kardiyovasküler fonksiyonu desteklemek amac,yla).

Vücut a ,rl, ,na ve etkilerine ba l, olarak kullan,labilecek sempatomimetikler: dobutamin, izoprenalin, orsiprenalin ya da adrenalin. Pozitif inotropik etki gerekiyorsa, milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri kullan,lmas, dü ünülmelidir.

ntoksikasyon profilinde periferik vazodilatasyon öne ç,k,yorsa dola ,m ko ullar, sürekli izlenerek norfenefrin ya da noradrenalin verilebilir.

laca dirençli bradikardi durumunda öpacemakerö uygulanmal,d,r.

Bronkospazm tedavisi: Bronkospazm durumunda, β -sempatomimetikler (aerosol veya i.v.) ya da aminofilin i.v. verilmelidir.

Nöbet tedavisi: Nöbetlerde, diazepam ya da klonazepam,n yava i.v. enjeksiyonu önerilir.

Önemli not:

ok semptomlar, görülen a ,r intoksikasyonda, yeterince uzun bir süre destekleyici tedaviye devam edilmelidir, çünkü karvedilolün eliminasyon yar, ömrünün uzamas, ve daha derin kompartmanlardan yeniden da ,l,m, beklenebilir. Destekleyici/antidot tedavisinin süresi a ,r, dozun iddetine ba l,d,r. Hastan,n durumu stabilize olana kadar destekleyici tedavi sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ve adrenerjik reseptör blokörü

ATC kodu: C07AG02

Karvedilol, α_1 , β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör blokaj, özelli i olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Karvedilolün organ koruyucu etkileri oldu u gösterilmi tir. Karvedilol etkili bir antioksidand,r ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kald,r,r. Karvedilol rasemiktir ve hem R(+), hem S(-) izomerlerinin α_1 adrenerjik reseptör blokaj, ve antioksidan özellikleri vard,r. Karvedilolün insan damar düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi vard,r.

Yürütülen klinik çal, malarda kronik karvedilol tedavisi süresince oksidatif streste çe itli parametreler ölçülerek bir azalma oldu u gösterilmi tir.

β -adrenerjik reseptör blokaj özelli i, β_1 ve β_2 adreseptörleri için non-selektif olup karvedilolün S(-) enantiomeriyle ili kilidir. Karvedilolün intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur ve propranolol gibi membran, stabilize edici özelliklere sahiptir. Karvedilol, renin sal,verilmesini azaltan β -blokör etkisiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bask,lar; dolay,s,yla s,v, retansiyonu nadiren görülür.

Karvedilol, selektif α_1 blokaj, etkisine ba l, olarak periferik damar direncini azalt,r.

Karvedilol bir α_1 adreseptör agonisti olan fenilefrinin neden oldu u kan bas,nc,ndaki art, , azalt,rken anjiyotensin II'nin neden oldu u art, , azaltmaz.

Karvedilolün lipid profili üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yüksek yo unluklu lipoproteinlerle dü ük yo unluklu lipoproteinler aras,ndaki oran (HDL/LDL) korunur.

Etkinlik

Klinik çal, malarda elde edilen sonuçlara göre:

Hipertansiyon

Karvedilol, hipertansif hastalarda β -blokör etkisi ile birlikte α_1 aracılıyla gerçekte en vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürür. β -blokör ajanlarla gözlenmesi gibi, kan basıncında sadece diürezis, birlikte gözlenen total periferik direnç artışı, etkisizdir. Kalp hızı hafifçe düşer. Hipertansiyon hastalarında renal kan akımı ve renal fonksiyon korunur. Karvedilolün atım hacmini koruduğu ve total periferik direnci azalttığı gösterilmiştir. Böbrek, iskelet kası, önkol, bacak, deri, beyin veya karotid arterler dahil olmak üzere belirli organ ve damar yataklarına gelen kan miktarı, karvedilol tarafından olumsuz etkilenmez. Ekstremitelerde soğukluk ve fiziksel aktivite sırasında erken yorgunluk görülmesi, azalır. Karvedilolün hipertansiyon üzerindeki uzun süreli etkisi çift kör kontrollü çalışmalarında gösterilmiştir.

Koroner Kalp Hastalıkları

Koroner kalp hastaları, olanlarda karvedilol, uzun süreli tedavi boyunca kalıcı anti-iskemik (total egzersiz zamanında, 1 mm ST segment depresyonuna kadar olan sürede ve anjinal ağrıya kadar olan sürede iyileşme) ve anti-anjinal etkiler göstermiştir. Akut hemodinamik çalışmalar, karvedilolün anlamlı ölçüde miyokard oksijen ihtiyacını ve sempatik aktiviteyi azalttığı göstermiştir. Ayrıca, karvedilol, miyokard ön yük (pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller wedge basıncı) ve ard yükü (total periferik direnç) azaltır.

Kronik Kalp Yetmezliği

Karvedilol, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler nedenli hastane tedavisi ihtiyacını anlamlı oranda azaltır. Karvedilol, ayrıca ejeksiyon fraksiyonunu artırır. İskemik ya da iskemik kökenli olmayan kronik kalp yetmezliği hastaları, semptomları iyileşir. Karvedilolün bu etkisi doza bağlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrasında, karvedilol hızlı emilir. Sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Hastalarda karvedilolün mutlak biyoyararlanımı, yaklaşık %25'tir.

Dağılım:

Karvedilol, yüksek oranda lipofilik bir bileşiktir; yaklaşık %98-99'u plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi, yaklaşık 2 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Karvedilolün büyük kısmı, esas olarak safırla elimine edilen çeşitli metabolitlere dönüşür. Oral uygulamadan sonra ilk geçiş etkisi ortalama %60-75 civarındadır. Karvedilol, büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur ve temel reaksiyonlardan biri glukuronidasyondur. Fenol halkası demetilasyon ve hidroksilasyonu ile β -reseptör blokörü aktivitesine sahip 3 metabolit ortaya çıkar. Klinik öncesi çalışmalar, malara göre, 4-hidroksifenol metaboliti karvedilolden 13 kat daha güçlü β -blokör etkiye sahiptir. Karvedilolle karşılaştırıldığında üç aktif metaboliti zayıf vazodilatör aktivite gösterir. Hastalarda üç aktif metabolitin konsantrasyonları, ana maddeden 10 kat daha düşüktür. Karvedilolün hidroksi-karbazol metabolitlerinden ikisi karvedilolden 30-80 kat daha güçlü olan aktif, potent antioksidanlardır.

Eliminasyon:

Karvedilolün ortalama eliminasyon yar.,-ömrü, yakla ,k 6 saattir. Plazma klerensi, yakla ,k 500-700 ml/dakød,r. Ana at,l,m yolu feçesledir. Eliminasyon daha çok safra yoluyla olur. Küçük bir bölümü böbrekler yoluyla de i ik metabolitler biçiminde elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalar:

Karvedilol ile kronik tedavi s,ras,nda otoregülatör kan ak,m, korunur ve glomerüler filtrasyon de i mez.

Hipertansiyon ve böbrek yetmezli i olan hastalarda, plazma seviyesi-zaman e risi alt,ndaki alan, eliminasyon yar, ömrü ve maksimum plazma konsantrasyonu önemli derecede de i mez. De i memi haldeki ilac,n renal at,l,m, renal yetersizlik hastalar,nda azal,r; ancak farmakokinetik parametrelerdeki de i iklikler fazla de ildir.

Yap,lan çal, malar, karvedilolün renal hipertansiyon hastalar,nda etkili bir ajan oldu unu göstermi tir. Ayn, etkinlik, kronik böbrek bozuklu u olan veya hemodiyaliz alt,ndaki veya renal transplantasyon sonrası, hastalar için de geçerlidir. Karvedilol kan bas,nc,nda gerek diyaliz günlerinde gerekse diyaliz olmayan günlerde kademeli bir dü ü e yol açar ve kan bas,nc,n, dü ürme etkisi renal fonksiyonlar, normal olan hastalarda gözlenenle kar ,la t,r,labilir düzeydedir. Karvedilol, muhtemelen plazma proteinlerine yüksek derecede ba lanmas, nedeniyle diyaliz membran,n, geçemedi inden diyaliz s,ras,nda elimine olmaz.

Hemodiyaliz uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilen kar ,la t,r,mal, çal, malardan elde edilen sonuçlara dayanarak karvedilolün kalsiyum kanal, blokörlerinden daha etkili oldu u ve daha iyi tolere edildi i sonucuna var,lm, t,r.

Karaci er yetmezli i olan hastalar:

Karaci er sirozu hastalar,nda, ilac,n sistemik yararlan,m, ilk geçi etkisindeki azalmadan dolayı, %80ø kadar bir art, göstermi tir. Bu yüzden, karvedilol klinik olarak belirgin karaci er yetmezli i olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Geriatrik kullan,m:

Karvedilolün hipertansif hastalardaki farmakokineti i ya tan etkilenmez. Ya l, hipertansif hastalarda yap,lan bir çal, ma, advers olay profilinde bir fark olmad, ,n, göstermi tir. Koroner kalp hastal, , olan ya l, hastalar,n kat,ld, , bir ba ka çal, ma, bildirilen advers olaylarda bir fark göstermemi tir.

Pediyatrik kullan,m:

18 ya alt, ki ilerde farmakokineti i hakk,nda veri s,n,rl,d,r.

Diyabetik hastalar:

nsüline ba ,ml, olmayan diyabetli hipertansiyon hastalar,nda karvedilolün açl,k veya post-prandiyal kan glukoz konsantrasyonu, glikozillenmi hemoglobin A₁ veya antidiyabetik ajanlar,n doz de i imi ihtiyac, üzerinde bir etkisi görülmemi tir.

nsüline ba ,ml, olmayan diyabet hastalar,nda karvedilolün glukoz tolerans testi üzerinde istatistiksel aç,dan önemli bir etkisi olmam, t,r. nsülin duyarlı,l, , azalm, olan hipertansif,

diyabetik olmayan hastalarda (Sendrom X) , karvedilol insülin duyarlı, ,n, iyile tirmi tir. Ayn, sonuçlar insüline ba ,ml, olmayan diyabetli hipertansiyon hastalar,nda da bulunmu tur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

S,çan ve fareler üzerinde yap,lan karsinojenite çal, malar,nda, s,ras,yla 75 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/günø kadar dozlar uygulanm, (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MHRD] 38 ile 100 kat.), karvedilolün karsinojenik etkisi gözlenmemi tir.

Memeliler ve memeli olmayanlarda gerçekleştirilen in vivo ve in vitro testlerde karvedilol mutajenik de ildir.

Karvedilolün hamilelikte toksik olan dozlarda (MHRD \times 200 mg/kg, \times 100 kat.) uygulanmas,, fertilitte bozukluklar,na (zay,f çiftle me, korpora luteada, döllenmede ve embriyonik cevapta azalma) neden olmu tur. >60 mg/kg dozlar (MHRDnin >30 kat.), yavrular,n fiziksel büyümesi/geli mesinde gecikmelere neden olmu tur. Embriyotoksisite (döllenme sonras, ölümlerde art,) görülmü , ancak s,ras,yla 200 mg/kg ve 75 mg/kg dozlarda (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MHRD] 38 ila 100 kat.), ilaç uygulanan s,çan ve tav anlarda malformasyon görülmemi tir. Tüm prelinik emniyet bilgilerinin bir özeti Ekim 1999ødan Mart 2000øe kadar olan uzman raporlar,nda bulunabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat, spray dried

M,s,r Ni astas,

Sodyum lauril sülfat

Magnezyum Stearat

Kroskarmellos sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Sar, demir oksit, E172

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemi tir.

6.3. Raf ömrü

~~24~~36 ayd,r.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°Cnin alt,ndaki oda s,cakl, ,nda , ,ktan ve nemden koruyarak, ambalaj,nda saklay,n,z.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik blister ambalajlarda.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullan,lmam, olan ürünler ya da at,k materyaller öT,bbi At,klar,n Kontrolü Yönetmeli iö ve öAmbalaj ve Ambalaj At,klar,n,n Kontrolü Yönetmeli iöne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16
34382 Üsküdar - İSTANBUL
Tel: 0212 220 64 00
Faks: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

212/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2007
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
