

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALBİÇOR® 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 tarafı 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 terapi.

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 sonrasına için önerilen doz günde bir kez 25 mg'dır. Gerekirse doz, en az 2 haftalık aralıklarla

artırılarak günde bir kez ya da ikiye bölünerek günlük maksimum doz olan 50 mg'a çıkarılabilir.

Koroner kalp hastalığı

Tedavinin başlangıcında ilk 2 gün için önerilen doz günde iki kez 12.5 mg'dır. Bundan sonras için önerilen doz günde iki kez 25 mg'dır. Gerekirse doz, en az 2 haftalık aralıklarla artırılarak günlük maksimum doz olan 100 mg'a çıkarılabilir (günde iki kez).

Semptomatik, stabil, kronik kalp yetmezliği:

Dozaj kıkıye göre ayarlanmalı ve dozun artırılması sırasında bir doktor tarafından yakından izlenmelidir. Dijital, diüretik ve Anjiyotensin Dönüktürücü Enzim (ADE) inhibitörleri kullanan hastalarda karvedilol tedavisine başlamadan önce bu ilaçların dozları stabilize edilmelidir.

Tedavi başlangıcında önerilen doz, 2 hafta boyunca günde iki kez 3.125 mg'dır. Bu doz tolere ediliyorsa doz, en az iki haftalık aralıklarla önce günde iki kez 6.25 mg, sonra günde iki kez 12.5 mg ve sonra da günde iki kez 25 mg'a çıkarılabilir. Doz, hastanın tolere edebildiği en yüksek düzeye kadar artırılmalıdır.

Hafif, orta ya da ağır kronik kalp yetmezliği olan 85 kilogramın altındaki hastalarda önerilen maksimum doz günde iki kez 25 mg'dır. Hafif ya da orta kiddette kalp yetmezliği olan 85 kilogramın üzerindeki hastalarda önerilen maksimum doz ise günde iki kez 50 mg'dır.

Her doz artırımdan önce hasta, ağır olan kalp yetmezliği ya da vazodilatasyon semptomları açısından bir doktor tarafından değerlendirilmelidir. Kalp yetmezliği inde geçici kötüleşme veya serebransiyonu diüretik dozu artırılarak tedavi edilmelidir; nadiren karvedilolün dozunu azaltmak ya da geçici olarak karvedilol tedavisini durdurmak gerekebilir. Karvedilol tedavisine bir haftadan uzun bir süre ara verilmisse, tedaviye günde iki kez daha düşük dozla başlanması ve yukarıda belirtilen doz artırımdan uygulanması önerilir. Karvedilol tedavisine iki haftadan uzun bir süre ara verilmisse, tedaviye günde iki kez 3.125 mg ile başlanması ve yukarıda belirtilen doz artırımdan uygulanması önerilir.

Vazodilatasyon semptomlarının tedavisinde başlangıç olarak, diüretiklerin dozu azaltılmalıdır. Semptomlar devam ederse, ADE inhibitörü (eğer kullanılıyorsa) dozu düşürülebilir, bunun devamında da gerekirse karvedilol dozu azaltılabilir. Bu kartlar altında, ağır olan kalp yetmezliği ya da vazodilatasyon semptomları stabilize oluncaya kadar karvedilol dozu artırılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tablet su ile alınmalıdır. Kronik kalp yetmezliği hastalarında CALBİCOR® yiyeceklerle birlikte verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Düşük derecelerde böbrek disfonksiyonu (böbrek yetmezliği dahil) olan hastalarla ilgili mevcut farmakokinetik verilere göre, orta ve ağır kiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda karvedilol dozlarında değişiklik önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karvedilol, karaciğer disfonksiyonu klinik olarak belirgin olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Semptomatik kronik kalp yetmezliği i: özel kulanım gerektirmez.

Hipertansiyon: Başlangıç dozu olarak günlük 12.5 mg önerilir. Bu bazı olgularda tatminkar kontrol sağlar. Yeter yetersiz olduğu anda, 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 ilacın içerdiği diğer yardımcı bileşenlere alerjik duyarlılık
- Stabil olmayan/dekompans kalp yetmezliği
- Klinik olarak belirgin karaciğer disfonksiyonu
- Önemli ölçüde sevetutulumu olan hastalar

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CALBİKOR®'ün içeriğinde laktoz vardır. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Kronik konjestif kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, karvedilolün doz artırılmasında kalp yetmezliği içinde kötüleşme ya da sevetansiyonu görülebilir. Bu durumda, diüretikler artırılmalı klinik denge oluncaya kadar karvedilol dozu artırılmamalıdır. Bazen karvedilol dozunu azaltmak ya da nadir olarak ilacın kullanılmaması geçici olarak durdurmak da gerekebilir. Bu tür dönemler, karvedilolün sonradan başarıyla uygulanmasını engellemez. Her iki ilacın da AV iletiyi yavaşlatması nedeniyle, karvedilol dijital glikozidleri ile kombine olarak kullanıldığında 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 kötüleşme saptanmıştır. Bu risk faktörlerini taşıyan konjestif kalp yetmezliği hastalarında, dozun artırılmasında böbrek fonksiyonları izlenmeli ve böbrek yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Bronkospazm gözlenen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan ve oral ya da inhalasyon yolu ile ilaç almayan hastalarda karvedilol ancak potansiyel yarar potansiyel riskten daha fazlaysa kullanılmalıdır. Bronkospazm eylemi olan hastalarda, solunum yolundaki olası bir direnç artırıl原因 solunum distressi gözlenebilir.

Karvedilole baklāngē akāmasēnda ve doz artēnē sērasēnda hastalar yakēndan izlenmeli ve tedavi sērasēnda bronkospazm görölürse karvedilol dozu azaltēmalēdē.

Diyabet: Akut hipogliseminin erken belirti ve semptomlarēnē maskelenebilmesi ya da azalabilmesi nedeniyle diabetes mellitus hastalarēnda karvedilol kullanēnēnda dikkatli olunmalēdē. Kronik kalp yetmezliē i bulunan diyabetli hastalarda, karvedilol kullanēnē kan glukozunun kontrolünü güçlektirebilir. Kacēn β-blokör özellikleri nedeniyle latent diabetes mellitus belirginleēebilir, belirgin diyabet kötölēēebilir ve kan glukoz regölasyonu bozulabilir.

Periferik damar hastalıēı: β-blokörler arteriyel yetmezlik semptomlarēnē hēzlandēabileceē i ya da kiddetlendirebileceē inden, periferik damar hastalēē e olanlarda karvedilol dikkatli kullanēmalēdē.

Raynaud fenomeni: Periferik dolakēn bozukluē u olan hastalarda semptomlar kiddetlenebileceē inden karvedilol dikkatli kullanēmalēdē.

Tirotoksikoz: β-blokör özelliē i olan diēer ajanlarda olduē u gibi karvedilol de tirotoksikoz semptomlarēnē gizleyebilir.

Anestezi ve genel cerrahi: Genel cerrahi uygulanan hastalarda, karvedilol ve anestezik ilaēlarē sinerjistik negatif inotrop etkileri nedeniyle dikkatli olunmalēdē.

Bradikardi: Karvedilol, bradikardiye neden olabilir. Nabēz dakikada 55 atēnēn altēna dükērse karvedilol dozu azaltēmalēdē.

Aēırı duyarlılık: β-blokörlerin alerjenlere duyarlıēē e ve anaflaktik reaksiyonlarēn derecesini artēabilmesi nedeniyle ciddi akēē duyarlıēēk reaksiyonu öyküsü olan ve desensitizasyon (duyarsēzlastēma) tedavisi uygulanan hastalarda karvedilol dikkatle kullanēmalēdē.

Psoriasis: β-blokörlerle tedaviye baē lē psöriyazis öyküsü olan hastalarda karvedilol ancak yarar-risk tablosu dikkate alēnarak kullanēmalēdē.

Kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte kullanım: Verapamil ya da diltiazem türü kalsiyum kanal blokörleriyle veya diēer antiaritmik ilaēlarla birlikte karvedilol tedavisi uygulanan hastalarda, EKG ve kan basēncēnē dikkatle izlenmesi gerekir.

Feokromositoma: Feokromositomalē hastalarda, β-blokör kullanēmadan önce bir α-blokör uygulamasēna baklanmalēdē. Karvedilol, hem α-blokör, hem β-blokör farmakolojik aktivite göstermesine raē men, bu kokullarda kullanēnēyla ilgili deneyim yoktur. Bu nedenle, feokromositomadan kuēkulanēdan hastalarda karvedilol uygulamasēnda dikkatli olunmalēdē.

Prinzmetal varyant anjina: Prinzmetal varyant anjinasē bulunan hastalarda non-selektif β-blokör aktivite göē üs aērēēna neden olabilir. Karvedilolün α-blokör aktivitesi bu tür semptomlarē önleyebilse de, böyle hastalarda karvedilol kullanēnēyla ilgili klinik deneyim yoktur. Yine de, Prinzmetal varyant anjinasēndan küphelenilen hastalarda karvedilol dikkatle kullanēmalēdē.

Kontakt lens: Kontakt lens kullananlar gözyakēnda azalma riskini göz önünde bulundurmalēdē.

Kesilme sendromu: Özellikle iskemik kalp hastalēē e olanlarda, karvedilol tedavisi birdenbire kesilmemelidir. Bu hastalarda karvedilolün kesilmesi akāmalē olmalēdē (2 haftalēk süre içinde).

Semptomatik hipotansiyon ve senkop görölēbilir.

4.5. Diēer tıbbi ürünler ile etkileēimler ve diēer etkileēim şekilleri

Farmakokinetik etkileēimler:

Karvedilol, P-glikoproteinin substratē olmanē yanē sēra aynē zamanda inhibitörüdür. Bu nedenle, P-glikoprotein ile takēnan ilaēlarēn biyoyararlanēnē birlikte alēnan karvedilol ile artabilir. Buna ek olarak, karvedilolün biyoyararlanēnē P-glikoproteinin indükleyicileri veya inhibitörleri ile deē itirilebilir.

CYP2D6 ve CYP2C9 inhibitörlerinin yanēsēra indükleyicileri de sistemik ve/veya presistemik

karvedilol metabolizmasında stereoseçici olarak değ iktirebilir ve bu da R ve S-karvedilolün artmāk veya azalmāk plazma konsantrasyonlarına yol açar. Hastalarda veya sağ lēklēdeneklerde gözlemlenen bazı örnekler aşağı da liste halinde verilmiştir ancak liste ayrıntıde değ ildir.

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

Kırsülün ve oral hipoglisemik ilaçlar: β -blokör etkili ilaçlar, insülin ve oral hipoglisemiklerin kan şekeri düşürücü etkisini artırabilirler. Hipoglisemi belirtileri maskelenebilir veya azalabilir (özellikle takikardi). 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 konsantrasyonlarına yaklaşık %70 azaltır. Simetidin EAAe yaklaşık %30 artırır fakat maksimum konsantrasyon (C_{maks})da değ iktir e yol açmaz.

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

Simetidin karvedilol düzeyleri üzerindeki etkisi düşük olduğ undan herhangi bir klinik etkileme olasılığ ı 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 kiddetli bradikardi belirtileri açışından yakından izlenmelidir.

Siklosporin: Kronik vasküler rejeksiyon görülen 21 böbrek transplant hastası üzerinde karvedilol tedavisi sonrası ortalama siklosporin konsantrasyonlarında hafif artışlar gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık %30unda, siklosporin konsantrasyonları terapötik aralıkta tutmak amacıyla siklosporin dozunun azaltılması gerekirken diğer hastalarda herhangi bir ayarlama gerekmemiştir. Ortalamada, bu hastalarda siklosporinin dozu yaklaşık %20 azaltılmıştır. Gereken doz ayarlamasından kıkiden kıkıye geniş ölçüde değ iktir e göstermesi nedeniyle, siklosporin konsantrasyonları karvedilol tedavisine baklanmasından sonra yakından izlenmesi ve siklosporin dozunun uygun şekilde ayarlanması önerilir.

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

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

Farmakodinamik etkileşimler:

Klonidin: Klonidin β -blokör ilaçlarla birlikte uygulanması kan basıncı ve kalp atış hızı düşürücü 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 düşürülerek kesilebilir.

Kalsiyum kanal blokörleri: (Bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler) Karvedilol ve diltiazem birlikte oral yolla uygulandığında 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 karvedilol ile birlikte uygulandığında, 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.

NSAİİ ilaçlar: Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile ek 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 kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Karvedilolün gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerindeki etkisi açısından yetersizdir (bkz bölüm 5.3). Kısımdaki 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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, karvedilol ile teratojenisite olukumuna dair süstantif kanıt sunmamıştır.

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

Laktasyon dönemi

Karvedilolün insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları karvedilol ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin ya da CALBİCOR® tedavisinin kesilip kesilmeyeceği karar emzirmenin çocuk için yarar ile CALBİCOR® tedavisinin kadın için yarar dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karvedilolün hastalarēn araç ya da makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi konusunda hiçbir çalēma yapılmamıştır. Kikiden kikiye değ iiklik gösteren reaksiyonlar (bak dönmesi, yorgunluk) nedeniyle araç ve makine kullanma ya da yardıēsız çalēma yeteneği bozulabilir. Bu durum özellikle tedavinin baēlangıē doz artēnē sonrasē ilaç değ ikimi ve birlikte alkol kullanıēđ ē zamanlar için geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (Ó1/10); yaygın (Ó1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (Ó1/1.000 ila <1/100); seyrek (Ó1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Seyrek: Trombositopeni

Çok seyrek: Lökopeni

Baēışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hipersensitivite (alerjik reaksiyon)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, depresif duygudurum

Yaygın olmayan: Uyku bozukluklarē

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bak dönmesi, bak aē rēē

Yaygın olmayan: Presenkop, senkop, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluklarē göz salgēēnda azalma (göz kurumasē), göz iritasyonu

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Kardiyak yetmezlik

Yaygın: Bradikardi, ödem (generalize, periferik, baēēnlē ve genital ödem, bacaklarda ödem dahil), hipervolemi, akēēsēē yüklenmesi

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

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, periferik dolaşım bozuklukları (soğuk ekstremiteler, periferik damar hastalığı ve arteriyel tıkanıklama 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: Ağır kuruluğu

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamiltransferaz (GGT) değerlerinde 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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği ve yaygın damar hastalığı ve / veya altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyon bozuklukları idrar tutamama

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

Kardiyotoksikasyon semptomları

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

Kardiyotoksikasyon tedavisi: Genel prosedürlerin yanı sıra, gerekirse yoğun bakım şartlarında, yakınsal parametreler izlenmeli ve düzeltilmelidir. Akut destekleyici tedaviler de uygulanabilir:

Hasta yatar pozisyonunda olmalıdır.

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

Glukagon: baklāgēta 1-10 mg i.v., sonra uzun süreli infüzyon olarak 2-5 mg/saat (kardiyovasküler fonksiyonu desteklemek amacıyla).

Vücut aĵ ālā āna ve etkilerine baĵ lē olarak kullanābilecek sempatomimetikler: dobutamin, izoprenalin, orsiprenalin ya da adrenalin. Pozitif inotropik etki gerekiyorsa, milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri kullanāmasēdükünülmelidir.

Ķtoksikasyon profilinde periferik vazodilatasyon öne çākēyorsa dolakām kokullarē sürekli izlenerek norfenefrin ya da noradrenalin verilebilir.

Ķaca dirençli bradikardi durumunda āpacemakerō uygulanmalādē.

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

Nöbet tedavisi: Nöbetlerde, diazepam ya da klonazepamā yavak i.v. enjeksiyonu önerilir.

Önemli not:

Ķok semptomlarē görülen aĵ ā intoksikasyonda, yeterince uzun bir süre destekleyici tedaviye devam edilmelidir, çünkü karvedilolün eliminasyon yarē ömrünün uzamasē ve daha derin kompartmanlardan yeniden daĵ ānē beklenebilir. Destekleyici/antidot tedavisinin süresi akāē dozun kiddetine baĵ lādē. Hastanē durumu stabilize olana kadar destekleyici tedavi sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ŭ ve b adrenerjik reseptör blokörü

ATC kodu: C07AG02

Karvedilol, α1, β1 ve β2 adrenerjik reseptör blokajē özelliĵ i olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Karvedilolün organ koruyucu etkileri olduĵ u gösterilmiştir. Karvedilol etkili bir antioksidandē ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldāē. Karvedilol rasemiktir ve hem R(+), hem S(-) izomerlerinin α1 adrenerjik reseptör blokajē ve antioksidan özellikleri vardē. Karvedilolün insan damar düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi vardē.

Yürütölen klinik çālāmalarda kronik karvedilol tedavisi süresince oksidatif strese çekitli parametreler ölçölerek bir azalma olduĵ u gösterilmiştir.

β-adrenerjik reseptör blokaj özelliĵ i, β1 ve β2 adreseptörleri için non-selektif olup karvedilolün S(-) enantiomeriyle ilikkilidir. Karvedilolün intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur ve propranolol gibi membranē stabilize edici özelliklere sahiptir. Karvedilol, renin salēverilmesini azaltan β-blokör etkisiyle renin-anĵiyotensin-aldosteron sistemini baskā; dolayēēyla sēvēretansiyonu nadiren görölür.

Karvedilol, selektif α1 blokajē etkisine baĵ lēolarak periferik damar direncini azaltē.

Karvedilol bir α1 adreseptör agonisti olan fenilefrinin neden olduĵ u kan basāncādaki artāē azaltēken anĵiyotensin IIōnin neden olduĵ u artāē azaltmaz.

Karvedilolün lipid profili üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yüksek yoĵ unluklu lipoproteinlerle düük yoĵ unluklu lipoproteinler arasēdaki oran (HDL/LDL) korunur.

Etkinlik

Klinik çālāmalarda elde edilen sonuçlara göre:

Hipertansiyon

Karvedilol, hipertansif hastalarda β -blokör etkisi ile birlikte α_1 aracılığıyla gerçekleşen vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürür. β -blokör ajanlarla gözlenildiği gibi, kan basıncında sağlanan dükküme, birlikte gözlenen total periferik direnç artışı eklenmez. Kalp hızı hafifçe düşer. Hipertansiyon hastalarında renal kan akışı ve renal fonksiyon korunur. Karvedilolün atım hacmini koruduğu ve total periferik direnci azalttığı gösterilmiştir. Böbrek, iskelet kası önköl, 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 çalışmalarda gösterilmiştir.

Koroner Kalp Hastalığı

Koroner kalp hastalığı olanlarda karvedilol, uzun süreli tedavi boyunca kalıcı anti-iskemik (total egzersiz zamanında, 1 mm ST segment depresyonuna kadar olan sürede ve anjinala 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 hastalarında semptomları iyileştirir. Karvedilolün bu etkisi doza bağlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Karvedilolün ortalama eliminasyon yarē ömrü, yaklaşık 6 saattir. Plazma klerensi, yaklaşık 500-700 ml/dakîdē. Ana atîlân yolu feçesledir. Eliminasyon daha çok safra yoluyla olur. Küçük bir bölümü böbrekler yoluyla deĴ ikik metabolitler biçiminde elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluĴ u olan hastalar:

Karvedilol ile kronik tedavi sērasēnda otoregülatör kan akēmē korunur ve glomerüler filtrasyon deĴ ikmez.

Hipertansiyon ve böbrek yetmezliĴ i olan hastalarda, plazma seviyesi-zaman eĴ risi altēndaki alan, eliminasyon yarē ömrü ve maksimum plazma konsantrasyonu önemli derecede deĴ ikmez. DeĴ ikmemik haldeki ilacē renal atîlânē renal yetersizlik hastalarēnda azalē; ancak farmakokinetik parametrelerdeki deĴ iklikler fazla deĴ ildir.

Yapēdan çalēmalar, karvedilolün renal hipertansiyon hastalarēnda etkili bir ajan olduĴ unu göstermiştir. Aynē etkinlik, kronik böbrek bozukluĴ u olan veya hemodiyaliz altēndaki veya renal transplantasyon sonrasē hastalar için de geçerlidir. Karvedilol kan basēncēnda gerek diyaliz günlerinde gerekse diyaliz olmayan günlerde kademeli bir düküme yol açar ve kan basēncēne dükürme etkisi renal fonksiyonlarē normal olan hastalarda gözlenenle karēdaktēdabilir düzeydedir. Karvedilol, muhtemelen plazma proteinlerine yüksek derecede baĴ lanmasēnedeniyle diyaliz membranēne geçemediĴ inden diyaliz sērasēnda elimine olmaz.

Hemodiyaliz uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilen karēdaktēmalē çalēmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak karvedilolün kalsiyum kanalē blokörlerinden daha etkili olduĴ u ve daha iyi tolere edildiĴ i sonucuna varēmētē.

KaraciĴ er yetmezliĴ i olan hastalar:

KaraciĴ er sirozu hastalarēnda, ilacē sistemik yararlanēmē ilk geçik etkisindeki azalmadan dolayı %80ē kadar bir artēk göstermiştir. Bu yüzden, karvedilol klinik olarak belirgin karaciĴ er yetmezliĴ i olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Geriatrik kullanēn:

Karvedilolün hipertansif hastalardaki farmakokinetiĴ i yaētan etkilenmez. Yaklē hipertansif hastalarda yapēdan bir çalēma, advers olay profilinde bir fark olmadē ēē göstermiştir. Koroner kalp hastalē ē olan yaklē hastalarēn katēdē ē bir başka çalēma, bildirilen advers olaylarda bir fark göstermemiştir.

Pediyatrik kullanēn:

18 yak altēkikilerde farmakokinetiĴ i hakkēnda veri sēnēlētē.

Diyabetik hastalar:

Ksüline baĴ ēnlē olmayan diyabetli hipertansiyon hastalarēnda karvedilolün açlēk veya post-prandiyal kan glukoz konsantrasyonu, glikozillenmik hemoglobin A₁ veya antidiyabetik ajanlarēn doz deĴ ikimi ihtiyacēüzerinde bir etkisi görülmemiştir.

Ksüline baĴ ēnlē olmayan diyabet hastalarēnda karvedilolün glukoz tolerans testi üzerinde istatistiksel açēdan önemli bir etkisi olmamētē. Ksülin duyarlē ē azalmē olan hipertansif,

diyabetik olmayan hastalarda (Sendrom X) , karvedilol insülin duyarlılığına iyileştirmektir. Ayni sonuçlar insüline bağımlı olmayan diyabetli hipertansiyon hastalarında da bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Seyan ve fareler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmalarıda, sırasıyla 75 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün kadar dozlar uygulanmış (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MHRD] 38 ile 100 katı), karvedilolün karsinojenik etkisi gözlenmemiştir.

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

Karvedilolün hamilelikte toksik olan dozlarda (MHRD 200 mg/kg, 100 katı) uygulanması fertiliti bozukluklarına (zayıf çiftleşme, korpora lutea, döllenme ve embriyonik cevapta azalma) neden olmuştur. >60 mg/kg dozlar (MHRD'nin >30 katı), yavruların fiziksel büyümesi/gelişiminde gecikmelere neden olmuştur. Embriyotoksikite (döllenme sonrası ölümlerde artış) görülmüş, ancak sırasıyla 200 mg/kg ve 75 mg/kg dozlarda (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MHRD] 38 ile 100 katı), ilaç uygulanan seyan ve tavşanlarda malformasyon görülmemiştir. Tüm prelinik emniyet bilgilerinin bir özeti Ekim 1999'dan Mart 2000'e kadar olan uzman raporlarında bulunabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat, spray dried
Mısır Niastası
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum Stearat
Kroskarmellos sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Sarı demir oksit, E172

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24-36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan ve nemden koruyarak, ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik blister ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş.
Okmeydanı Boruçeşmesi Sok. No: 16
34382 Kızılköy- 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
