KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALBİCOR® 25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir tablette, 25 mg karvedilol bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	126,5 mg
Sodyum lauril sülfat	2,0 mg
Kroskarmelloz sodyum	4,5 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Beyaz renkli, yuvarlak, hafif bombeli, bir tarafı çentikli, diğer tarafında C4 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 tiyazid diüretiklerle) birlikte kullanılabilir.

Koroner kalp hastalığı
Stabil anjinanın 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 da 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 sonrası 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 sonrası 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 kişiye göre ayarlanmalı ve dozun artırılması sırasında bir doktor tarafından yakından izlenmelidir. Dijital, diüretik ve Anjiyotensin Dönüştürücü 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 şiddette kalp yetmezliği olan 85 kilogramın üzerindeki hastalarda önerilen maksimum doz ise günde iki kez 50 mg'dır.
Her doz artırımından önce hasta, ağırlaşan kalp yetmezliği ya da vazodilatasyon semptomları açısından bir doktor tarafından değerlendirilmelidir. Kalp yetmezliğinde geçici kötüleşme veya sıvı retansiyonu 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 verilmişse, tedaviye günde iki kez daha düşük dozla başlanması ve yukarıda belirtilen doz artırımının uygulanması önerilir. Karvedilol tedavisine iki haftadan uzun bir süre ara verilmişse, tedaviye günde iki kez 3,125 mg ile başlanması ve yukarıda belirtilen doz artırımının 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 şartlar altında, ağırlaşan kalp yetmezliği ya da vazodilatasyon semptomları stabilize oluncaya kadar karvedilol dozu artırılmamalıdır.

Uygulama şekli:
Tablet su ile alınmalıdır. Kronik kalp yetmezliği hastalarında CALBİCOR® yiyecekle birlikte verilmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:

Değişik derecelerde böbrek disfonksiyonu (böbrek yetmezliği dahil) olan hastalarla ilgili mevcut farmakokinetik verilere göre, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda karvedilol doz şemasında 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: özel kulanım gerektirmez.
Hipertansiyon: Başlangıç dozu olarak günlük 12,5 mg önerilir. Bu bazı olgularda tatminkar kontrol sağlar. 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 ilacın içerdiği diğer yardımcı bileşenlere aşırı duyarlılık
- Stabil olmayan/dekompanse kalp yetmezliği
- Klinik olarak belirgin karaciğer disfonksiyonu,
- Önemli ölçüde sıvı tutulumu olan hastalar

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kronik konjestif kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, karvedilolün doz artırımı sırasında kalp yetmezliğinde kötüleşme ya da sıvı retansiyonu görülebilir. Bu durumda, diüretikler artırılmalı, klinik denge oluşuncaya kadar karvedilol dozu artırılmamalıdır. Bazen karvedilol dozunu azaltmak ya da nadir olarak ilacın kullanımını 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 dönüşlü kötüleşme saptanmıştır. Bu risk faktörlerini taşıyan konjestif kalp yetmezliği hastalarında, dozun arttırılması sırasında böbrek fonksiyonları izlenmeli ve böbrek yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir.

Kronik obstruktif 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 eğilimi olan hastalarda, solunum yolundaki olası bir direnç artışı nedeniyle solunum distresi gözlenebilir. Karvedilole başlangıç aşamasında ve doz artırımı sırasında hastalar yakından izlenmeli ve tedavi sırasında bronkospazm görülürse karvedilol dozu azaltılmalıdır.

Diyabet: Akut hipogliseminin erken belirti ve semptomlarının maskelenebilmesi ya da azalabilmesi nedeniyle diabetes mellitus hastalarında karvedilol kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kronik kalp yetmezliği bulunan diyabetli hastalarda, karvedilol kullanımı kan glukozunun kontrolünü güçleştirebilir. İlacın beta-blokör özellikleri nedeniyle latent diabetes mellitus belirginleşebilir, belirgin diyabet kötüleşebilir ve kan glukoz regülasyonu bozulabilir.

Periferik damar hastalığı: Beta-blokörler arteriyel yetmezlik semptomlarını hızlandırabileceği ya da şiddetlendirebileceğinden, periferik damar hastalığı olanlarda karvedilol dikkatli kullanılmalıdır.

Raynaud fenomeni: Periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda semptomlar şiddetlenebileceğinden karvedilol dikkatli kulanılmalıdır.

Tirotoksikoz: Beta-blokör özelliği olan diğer ajanlarda olduğu gibi karvedilol de tirotoksikoz semptomlarını gizleyebilir.

Anestezi ve genel cerrahi: Genel cerrahi uygulanan hastalarda, karvedilol ve anestezik ilaçların sinerjistik negatif inotropik etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Bradikardi: Karvedilol bradikardiye neden olabilir. Nabız dakikada 55 atımın altına düşerse karvedilol dozu azaltılmalıdır.

Aşırı duyarlılık: Beta-blokörlerin alerjenlere duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların derecesini artırabilmesi nedeniyle ciddi aşırı-duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan ve desensitizasyon (duyarsızlaştırma) tedavisi uygulanan hastalarda karvedilol dikkatle kullanılmalıdır.

Psoriazis: Beta-blokörle tedaviye bağlı psoriazis öyküsü olan hastalarda karvedilol ancak yarar-risk tablosu dikkate alınarak kullanılmalıdır.

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

Feokromositoma: Feokromositomalı hastalarda, beta-blokör kullanılmadan önce bir alfa-blokör uygulamasına başlanmalıdır. Karvedilol hem alfa-blokör, hem beta-blokör farmakolojik aktivite göstermesine rağmen, bu koşullarda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Bu nedenle, feokromositomadan kuşkulanılan hastalarda karvedilol uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

Prinzmetal varyant anjina: Prinzmetal varyant anjinası bulunan hastalarda non-selektif beta-blokör aktivite göğüs ağrısına neden olabilir. Karvedilolün alfa-blokör aktivitesi bu tür semptomları önleyebilse de, böyle hastalarda karvedilol kullanımıyla ilgili klinik deneyim yoktur. Yine de, Prinzmetal varyant anjinasından şüphelenilen hastalarda karvedilol dikkatle kullanılmalıdır.

Kontakt lens: Kontakt lens kullananlar gözyaşında azalma riskini gözönünde bulundurmalıdır.

Kesilme sendromu: Özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda, karvedilol tedavisi birdenbire kesilmemelidir. Bu hastalarda karvedilolun kesilmesi aşamalı olmalıdır (2 haftalık süre içinde).

Ciddi deri reaksiyonları (SCARs): Karvedilol kullanımına bağlı çok seyrek olarak Steven Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksyonları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Karvedilol tedavisine bağlı olduğu düşünülen ciddi deri reaksiyonu görülen hastalarda karvedilol kullanımı derhal kesilmelidir.

Semptomatik hipotansiyon ve senkop görülebilir.

CALBİCOR®'un içeriğinde sığır kaynaklı laktoz vardır. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşmeler:

Karvedilol, P-glikoproteinin substratı olmanın yanı sıra aynı zamanda inhibitörüdür. Bu nedenle, P-glikoprotein ile taşınan ilaçların biyoyararlanımı, birlikte alınan karvedilol ile artabilir. Buna ek olarak, karvedilolün biyoyararlanımı, P-glikoproteinin indükleyicileri veya inhibitörleri ile değiştirilebilir.

CYP2D6 ve CYP2C9 inhibitörlerinin yanı sıra indükleyicileri de sistemik ve/veya presistemik karvedilol metabolizmasını stereoseçici olarak değiştirebilir ve bu da R ve S-karvedilolün artmış veya azalmış plazma konsantrasyonlarına yol açar. Hastalarda veya sağlıklı deneklerde

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 başlandığında, doz ayarlandığında ya da tedavi kesildiğinde digoksin düzeylerinin daha dikkatle izlenmesi önerilir.

İnsülin ve oral hipoglisemik ilaçlar: Beta-blokör etkili ilaçlar insülin ve oral hipoglisemiklerin kan şekerini düşürücü 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 (Cmaks)'da değişikliğe yol açmaz.

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.

Simetidinin karvedilol düzeyleri üzerindeki etkisi düşük olduğundan herhangi bir klinik etkileşme olasılığı minimumdur.

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

Siklosporin: Kronik vasküler rejeksiyon görülen 21 böbrek transplant hastası üzerinde karvedilol tedavisi sonrası ortalama siklosporin konsantrasyonlarında hafif artışlar gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda, siklosporin konsantrasyonlarını terapötik aralıkta tutmak amacıyla siklosporin dozununazaltılması gerekirken diğer hastalarda herhangi bir ayarlama gerekmemiştir. Ortalamada, bu hastalarda siklosporinin dozu yaklaşık %20 azaltılmıştır. Gereken doz ayarlamasının kişiden kişiye geniş ölçüde değişkenlik göstermesi nedeniyle, siklosporin konsantrasyonlarının karvedilol tedavisine başlanmasından 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 geçişli çalışmada, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetinin birlikte uygulanması, ortalama R(+) enantiomer AUC'sinde %77 artış ile karvedilol metabolizmasının stereoseçici inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Ancak, tedavi edilen gruplar arasında advers etkiler, kan basıncı veya kalp atım hızı açısından hiçbir fark gözlenmemiştir.

Farmakodinamik etkileşmeler:
Klonidin: Klonidinin Beta-blokör ilaçlarla birlikte uygulanması kan basıncını ve kalp atım hızını düşürücü etkilerini potansiyalize edebilir. Klonidinin beta-blokör ilaçlarla birlikte uygulandığı tedavi sonlandırılmak istendiğinde, beta-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. Beta-blokör aktivitesi olan diğer ilaçlarda olduğu gibi, verapamil ya da diltiazem türü kalsiyum kanal blokörleri oral yoldan karvedilolle birlikte uygulandığında, EKG ve kan basıncı dikkatle izlenmelidir.

Beta-blokör aktivitesi olan diğer ajanlarda olduğu gibi karvedilol, birlikte uygulanan antihipertansif etkili (örn. 1 reseptör antagonistleri), ya da advers etki profilinin bir parçası da hipotansiyon olan ilaçların etkisini güçlendirebilir.

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

NSAİ ilaçlar: Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar 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. trimestirde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Karvedilolun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlardaki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Karvedilolun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.
Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerindeki etkisi açısından yetersizdir (bkz bölüm 5.3). İnsandaki potansiyel risk bilinmemektedir.
Beta blokörler, plasental perfüzyonu 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 artışı olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, karvedilol ile teratojenisite oluşumuna dair sübstantif kanıt sunmamıştır.

CALBİCOR® gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Karvedilolun insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları karvedilol ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin ya da CALBİCOR® tedavisinin kesilip kesilmeyeceği kararı, emzirmenin çocuk için yararı ile CALBİCOR® tedavisinin kadın için yararı dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği (Fertilite)
Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Karvedilolün hastaların araç ya da makine kullanma becerisi üzerine etkisi konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Kişiden kişiye değişiklik gösteren reaksiyonlar (başdönmesi, yorgunluk) nedeniyle araç ve makine kullanma ya da yardımsız çalışma yeteneği bozulabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcı, doz artımı sonrası, ilaç değişimi ve birlikte alkol kullanıldığı zamanlar için geçerlidir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Bronşit, 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 hastalıkları
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 hastalıkları
Çok yaygın: Kardiyak yetmezlik
Yaygın: Bradikardi, ödem (generalize, periferal, bağımlı ve genital ödem, bacaklarda ödem dahil), hipervolemi, aşırı sıvı yüklenmesi
Yaygın olmayan: Atriyo-ventriküler blok (AV blok), anjina pektoris

Vasküler hastalıkları
Çok yaygın: Hipotansiyon
Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, periferal dolaşım bozuklukları (soğuk ekstremiteler, periferik damar hastalığı, aralıklı topallama alevlenmesi ve Reynaud fenomeni)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Dispne, pulmoner ödem, predispoze hastalarda astım
Seyrek: Nazal konjesyon, hırıltı ve grip benzeri semptomlar

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, karın ağrısı
Yaygın olmayan: Konstipasyon
Seyrek: Ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıkları
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
Çok seyrek: Steven Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ciddi deri reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4. Önemli kullanım uyarıları ve önlemleri)

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, işeme bozuklukları

Çok seyrek: Kadınlarda idrar tutamama

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Asteni (yorgunluk) Yaygın: Ağrı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
İntoksikasyon 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.

İntoksikasyon tedavisi: Genel prosedürlerin yanı sıra, gerekirse yoğun bakım şartlarında, yaşamsal parametreler izlenmeli ve düzeltilmelidir. Aşağıdaki destekleyici tedaviler de uygulanabilir:
Hasta yatar pozisyonda olmalıdır.

Atropin: 0.5-2 mg i.v. (aşırı bradikardi için)
Glukagon: başlangıçta 1-10 mg i.v., sonra uzun süreli infüzyon olarak 2-5 mg/saat (kardiyovasküler fonksiyonu desteklemek amacıyla).
Vücut ağırlığına ve etkilerine bağlı olarak kullanılabilecek sempatomimetikler: dobutamin, izoprenalin, orsiprenalin ya da adrenalin. Pozitif inotropik etki gerekiyorsa, milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılması düşünülmelidir.
İntoksikasyon profilinde periferik vazodilatasyon öne çıkıyorsa, dolaşım koşulları sürekli izlenerek norfenefrin ya da noradrenalin verilebilir.
İlaca dirençli bradikardi durumunda ‘’pacemaker’’ uygulanmalıdır.

Bronkospazm tedavisi: Bronkospazm durumunda, -sempatomimetikler (aerosol veya i.v.) ya da aminofilin i.v. verilmelidir.
Nöbet tedavisi: Nöbetlerde, diazepam ya da klonazepamın yavaş i.v. enjeksiyonu önerilir.

Önemli Not:
Şok semptomları görülen ağır intoksikasyonda, yeterince uzun bir süre destekleyici tedaviye devam edilmelidir, çünkü karvedilolün eliminasyon yarı-ömrünün uzaması ve daha derin kompartmanlardan yeniden dağılımı beklenebilir. Destekleyici/andidot tedavisinin süresi aşırı

dozun şiddetine bağlıdır. Hastanın durumu stabilize olana kadar destekleyici tedavi sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: alfa ve beta adrenerjik reseptör blokörü
ATC kodu: C07AG02

Karvedilol, alfa-1, beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptör blokajı özelliği olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Karvedilolün organ koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Karvedilol etkili bir antioksidandır ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Karvedilol rasemiktir ve hem R(+), hem S(-) izomerlerinin 1 alfa adrenerjik reseptör blokajı ve antioksidan özellikleri vardır. Karvedilolün insan damar düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi vardır.

Yürütülen klinik çalışmalarda kronik karvedilol tedavisi süresince oksidatif streste çeşitli parametreler ölçülerek bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Beta-adrenerjik reseptör blokaj özelliği, beta-1 ve beta-2 adrenoseptörleri için non-selektif olup karvedilolün S(-) enantiomeriyle ilişkilidir. Karvedilolün intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur ve propranolol gibi membranı stabilize edici özelliklere sahiptir. Karvedilol, renin salıverilmesini azaltan beta-blokör etkisiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar; dolayısıyla sıvı retansiyonu nadir görülür.

Karvedilol, selektif alfa-1 blokajı etkisine bağlı olarak periferik damar direncini azaltır.

Karvedilol bir alfa-1 adrenoreseptör agonisti olan fenilefrinin neden olduğu kan basıncındaki artışı azaltırken anjiyotensin II'nin neden olduğu artışı azaltmaz.

Karvedilolün lipid profili üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yüksek yoğunluklu lipoproteinlerle düşük yoğunluklu lipoproteinler arasındaki oran (HDL/LDL) korunur.

<u>Etkililik</u>
Klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre:

<u>Hipertansiyon</u>
Karvedilol hipertansif hastalarda beta-blokör etkisi ile birlikte alfa-1 aracılığıyla gerçekleşen vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürür. Beta-blokör ajanlarla gözlendiği gibi, kan basıncında sağlanan düşüşe, birlikte gözlenen total periferik direnç artışı eşlik etmez. 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 görülme sıklığı azalmıştır. 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 anjinaya kadar olan sürede iyileşme) ve anti-anjinal etkiler göstermiştir. Akut hemodinamik çalışmalar karvedilolün anlamlı ölçüde miyokard oksijen ihtiyacını ve sempatik aşırı aktiviteyi azalttığını 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 kardiovasküler nedenli hastane tedavisi ihtiyacını anlamlı oranda azaltır. Karvedilol ayrıca ejeksiyon fraksiyonunu artırır. İskemik ya da iskemik kökenli olmayan kronik kalp yetmezliği hastalarının semptomlarını iyileştirir. Karvedilolün bu etkisi doza bağımlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Oral uygulama sonrasında, karvedilol hızla emilir. Sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. İnsanlarda 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 safrayla 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 halkasının demetilasyon ve hidroksilasyonu ile beta-reseptör blokörü aktivitesine sahip 3 metabolit ortaya çıkar. Klinik öncesi çalışmalara göre, 4'-hidroksifenol metaboliti karvedilolden 13 kat daha güçlü beta-blokör etkiye sahiptir. Karvedilolle karşılaştırıldığında üç aktif metaboliti zayıf vazodilatör aktivite gösterir. İnsanda üç aktif metabolitin konsantrasyonları ana maddeden 10 kat daha düşüktür. Karvedilolün hidroksi-karbazol metabolitlerinden ikisi karvedilolden 30-80 kat daha güçlü olan aşırı potent antioksidanlardır.

Eliminasyon:
Karvedilolün ortalama eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 6 saattir. Plazma klerensi yaklaşık 500-700 ml/dak'dır. Ana atılım yolu feçesledir. Eliminasyon daha çok safra yoluyla olur. Küçük bir bölümü böbrekler yoluyla değişik metabolitler biçiminde elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu olan hastalar:
Karvedilol ile kronik tedavi sırasında otoregülatör kan akımı korunur ve glomerüler filtrasyon değişmez.

Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, plazma seviyesi-zaman eğrisi altındaki alan, eliminasyon yarı ömrü ve maksimum plazma konsantrasyonu önemli derecede değişmez. Değişmemiş haldeki ilacın renal atılımı renal yetersizlik hastalarında azalır; ancak farmakokinetik parametrelerdeki değişiklikler fazla değildir.

Yapılan çalışmalar karvedilolün renal hipertansiyon hastalarında etkili bir ajan olduğunu göstermiştir. Aynı etkinlik, kronik böbrek bozukluğu olan veya hemodiyaliz altındaki veya renal transplantasyon sonrası hastalar için de geçerlidir. Karvedilol kan basıncında gerek diyaliz günlerinde gerekse diyaliz olmayan günlerde kademeli bir düşüşe yol açar ve kan basıncını düşürme etkisi renal fonksiyonları normal olan hastalarda gözlenenle karşılaştırılabilir düzeydedir. Karvedilol, muhtemelen plazma proteinlerine yüksek derecede bağlanması nedeniyle diyaliz membranını geçemediğinden diyaliz sırasında elimine olmaz.

Hemodiyaliz uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilen karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak karvedilolün kalsiyum kanal blokörlerinden daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Karaciğer sirozu hastalarında, ilacın sistemik yararlanımı ilk geçiş etkisindeki azalmadan dolayı %80'e kadar bir artış göstermiştir. Bu yüzden, karvedilol klinik olarak belirgin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz.Kontrendikasyonlar).

Geriyatrik kullanım:
Karvedilolün hipertansif hastalardaki farmakokinetiği yaştan etkilenmez. Yaşlı hipertansif hastalarda yapılan bir çalışma advers olay profilinde bir fark olmadığını göstermiştir. Koroner kalp hastalığı olan yaşlı hastaların katıldığı bir başka çalışma bildirilen advers olaylarda bir fark göstermemiştir.

Pediyatrik kullanım:
18 yaş altı kişilerde farmakokinetiği hakkında veri sınırlıdır.

Diyabetik hastalar:
İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hipertansiyon hastalarında karvedilolün açlık veya post-prandiyal kan glukoz konsantrasyonu, glikozillenmiş hemoglobin A1 veya antidiyabetik ajanların doz değişimi ihtiyacı üzerinde bir etkisi görülmemiştir.

İnsüline bağımlı olmayan diyabet hastalarında karvedilolün glukoz tolerans testi üzerinde istatistiksel açıdan önemli bir etkisi olmamıştır. İnsülin duyarlılığı azalmış olan hipertansif,

diyabetik olmayan hastalarda (Sendrom X), karvedilol insülin duyarlılığını iyileştirmiştir. Aynı sonuçlar insüline bağımlı olmayan diyabetli hipertansiyon hastalarında da bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmalarında sırasıyla 75 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün'e kadar dozlar uygulanmış (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MRHD] 38 ila 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 fertilite bozukluklarına (zayıf çiftleşme, korpora luteada, döllenmede ve embiryonik cevapta azalma) neden olmuştur. >60 mg/kg dozlar (MHRD'nin >30 katı) yavruların fiziksel büyümesi/gelişmesinde gecikmelere neden olmuştur. Embriotoksisite (döllenme sonrası ölümlerde artış) görülmüş, ancak sırasıyla 200 mg/kg ve 75 mg/kg dozlarda (insanlar için tavsiye edilen maksimum dozun [MHRD] 38 ila 100 katı), ilaç uygulanan sıçan ve tavşanlarda malformasyon görülmemiştir. Tüm preklinik 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 (sığır kaynaklı)
Mısır nişastası
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
36 ay

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 ve 90 tabletlik beyaz opak PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

212/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2007
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ
