

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİLATREND 3,125 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir tablet;

Etkin madde

Karvedilol.....3,125 mg

Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....67,593 mg

Sukroz.....21,25 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık pembe renkli, hafif benekli, yuvarlak bikonveks tablet

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 anjınının 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 dijitalerle (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 DİLATREND yiyeceklerle 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.

Geriatrik popülasyon:

Semptomatik kronik kalp yetmezliği: özel kullanım gerektirmez.

Hipertansiyon: Başlangıç dozu olarak günlük 12.5mg 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 50mg'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 β -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 mmHg),
- 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 artırılması sırasında böbrek fonksiyonları izlenmeli ve böbrek yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda doz azaltılmalı 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 kullanılmalıdır. Bronkospazm eğilimi olan hastalarda, solunum yolundaki olası bir direnç artışı nedeniyle solunum distressi 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 β -blokör özellikleri nedeniyle latent diabetes mellitus belirginleşebilir, belirgin diyabet kötüleşebilir ve kan glukoz regülasyonu bozulabilir.

Periferik damar hastalığı: β -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 kullanılmalıdır.

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

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

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

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

Psoriasis: β -blokörle tedaviye bağlı psoriasis 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: Feokromositomali hastalarda, β -blokör kullanılmadan önce bir α -blokör uygulamasına başlanmalıdır. Karvedilol hem α -blokör, hem β -blokör farmakolojik aktivite göstermesine rağmen, bu koşullarda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Bu nedenle, feokromositomadan kuşkulanan hastalarda karvedilol uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

Prinzmetal varyant anjina: Prinzmetal varyant anjinası bulunan hastalarda non-selektif β -blokör aktivite göğüs ağrısına neden olabilir. Karvedilolün α -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 karvedilolün 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 reaksiyonları 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.

DİLATREND laktoz monohidrat içermektedir bu yüzden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DİLATREND sukroz içermektedir bu yüzden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Karvedilol, P-glikoprotein 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-glikoprotein 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: β - 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 (C_{maks})'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.

Simetidin'in karvedilol düzeyleri üzerindeki etkisi düşük olduğundan herhangi bir klinik etkileşme 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 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 dozunun azaltılması 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 β -blokör ilaçlarla birlikte uygulanması kan basıncını ve kalp atım hızını düşürücü etkilerini potansiyalize edebilir. Klonidinin β -blokör ilaçlarla birlikte uygulandığı 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 karvedilolle 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 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. trimesterde 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 süstantif kanıt sunmamıştır.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği (Fertilite)

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerine 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

Sıklık kategorileri aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 duygu durum

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, periferik, 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, periferik dolaşım bozuklukları (soğuk ekstremiteler, periferik damar hastalığı, 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 hastalıkları

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

Yaygın olmayan :Konstipasyon

Seyrek :Ağız kuruluğu

Hepatobiliyer hastalıkları

Çok seyrek :Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil-transferaz (GGT) değerlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Yaygın olmayan :Deri reaksiyonları (örn. alerjik ekzantem, dermatit, terlemenin artması, ürtiker, kaşıntı, psöriyatik 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 :Eretil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

- 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: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı

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 kullanılabilen 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.

İlaça dirençli bradikardi durumunda ‘pacemaker’ uygulanmalıdır.

Bronkospazm tedavisi: Bronkospazm durumunda, β -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/antidot tedavisinin süresi aşırı dozun şiddetine bağlıdır. Hastanın durumu stabilize olana kadar destekleyici tedavi sürdürülmelidir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: α ve β adrenerjik reseptör blokörü

ATC kodu: C07AG02

Karvedilol, α_1 , β_1 ve β_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 α_1 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 strese çeşitli parametreler ölçülerek bir azalma olduğu gösterilmiştir.

β -adrenerjik reseptör blokaj özelliği, β_1 ve β_2 adreseptörleri 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 β -blokör etkisiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar; dolayısıyla sıvı retansiyonu nadir görülür.

Karvedilol, selektif α_1 blokajı etkisine bağlı olarak periferik damar direncini azaltır. Karvedilol bir α_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.

Etkinlik

Klinik çalışmalarda 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 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

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 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. Karvedilole 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 yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Plazma klirensi yaklaşık 500-700 ml/dk'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 postprandiyal kan glukoz konsantrasyonu, glikozillenmiş hemoglobinin 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 fertilitte bozukluklarına (zayıf çiftleşme, korpora luteada, dölleme ve embriyonik cevapta azalma) neden olmuştur. >60 mg/kg dozlar (MHRD'nin >30 katı) yavruların fiziksel büyümesi/gelişmesinde gecikmelere neden olmuştur. Embriyotoksisite (dölleme 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 prelinik emniyet bilgilerinin bir özeti Ekim 1999'dan Mart 2000'e kadar olan uzman raporlarında bulunabilir.

6. Farmasötik özellikler

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Sukroz

Krospovidon

Povidon

Kırmızı Demir Oksit

Kolloidal Susuz Silika

Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak PA/Alu/PVC - alüminyum folyo blister kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içinde 28 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri 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

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/400

9. İlk ruhsat tarihi/ruhsat yenileme tarihi

İlk ruhsat tarihi: 26.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ