

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOVOL 25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metoprolol tartarat 25,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 12,167 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz-beyazımsı renkli yuvarlak, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon: Monoterapi şeklinde veya diğer antihipertansifler örn: diüretik periferik vazodilatör veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile birlikte kombinasyon halinde.
- Angina pectoris: Uzun süreli profilaksi için. Gerektiğinde akut krizleri yatıştırmak için nitrogliserin kullanılmalıdır.
- Supraventriküler ve ventriküler aritmileri içeren kardiyak taşiaritmi.
- Teyid edilmiş veya şüpheli miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüstten sonraki sekonder koruma için.
- Hipertiroidizm (yardımcı tedavi olarak).
- Palpitasyonlu fonksiyonel kalp hastalıkları.
- Migrenin önlenmesi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj bireysel olarak ayarlanmalıdır. Doz titrasyonunda, optimal klinik cevap elde edilinceye kadar, birer haftalık (ya da daha uzun) aralıklarla ve kademeli olarak 25 mg veya 50 mg'lık miktarlarla doz artırılabilir. Herhangi bir dozaj seviyesindeki maksimum etki, genellikle bir haftalık tedaviden sonra görülmektedir.

Metoprolol tartarat tabletlerinin etkin dozaj sınırları, tek doz veya bölünmüş dozlar halinde günde 100-450 mg olarak belirlenmiş, 450 mg'ın üzerindeki dozlar çalışılmamıştır. Doz yükseldikçe B1 selektivitesinin azalacağı unutulmamalıdır.

Tedavinin kesilmesi gerektiğinde dozajın yine 1-2 haftalık bir periyotta ve kademeli olarak azaltılması önerilmektedir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

Hipertansiyon:

Günlük oral doz 100-200 mg, sabah tek doz halinde veya ikiye bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam) alınır. Gerekirse ek olarak bir diğer antihipertansif verilebilir.

Angina pektoris:

Günlük oral doz 100-200 mg ikiye bölünmüş dozlar halinde alınır. Gerektiğinde günlük doz 400 mg'a kadar yükseltilebilir.

Kardiyak taşiaritmi:

Günlük doz 100-150 mg doz 2-3'e bölünerek uygulanır. Gerekirse günlük doz 300 mg'a kadar yükseltilebilir.

Miyokard enfarktüsü:

Önerilen doz hastanın hemodinamik durumuna göre azaltılabilir.

Akut safhanın tedavisinden sonra idame tedavisi CARDOVOL Tablet ile yapılır. Günlük doz 200 mg'dır, iki eşit doza bölünerek verilir. Tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir.

Akut tedavide tam intravenöz dozu (15 mg) tolere edebilen hastalar için son dozdan 15 dakika sonra oral uygulamaya geçilmeli, 48 saat süreyle ve 6 saatlik aralıklarla 50 mg metoprolol tartarat tablet uygulanmalıdır.

Tam intravenöz dozu (15 mg) tolere edemeyen hastalarda ise yine son dozdan 15 dakika sonra veya klinik durum uygun olduğunda hızla oral uygulamaya geçilmeli ve intoleransın derecesine göre her 6 saatte bir 25 mg veya 50 mg CARDOVOL tablet ile oral tedaviye başlanmalıdır. Hastalar daha sonra günde iki kez 100 mg idame dozu almalıdırlar.

Hipertiroidizm:

Günlük oral doz 150-200 mg (400 mg'a kadar yükseltilebilir) 3-4'e bölünmüş dozlar halinde alınır.

Palpitasyonlu fonksiyonel kalp hastalıkları:

Günlük oral doz 100 mg sabah tek doz halinde uygulanır; gerektiğinde doz 200 mg'a çıkarılır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde kullanılır (sabah ve akşam).

Migrenin önlenmesi:

Günlük oral doz 100 mg sabah tek doz halinde uygulanır; gerektiğinde günlük doz 200 mg'a çıkarılır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde kullanılır (sabah ve akşam).

Uygulama şekli:

Oral tedavi için, tabletler çiğnenmeksizin bir bardak su ile yutulmalıdır.

CARDOVOL her zaman öğünlerle standart bir şekilde alınmalıdır. Eğer hekim hastadan CARDOVOL'ı kahvaltıdan önce ya da kahvaltıyla birlikte almasını isterse, bu durumda hasta tedavi boyunca CARDOVOL'ı aynı takvimi takip ederek almaya devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda CARDOVOL için doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda CARDOVOL kan düzeyleri dikkate değer oranda artabilir. Dolayısıyla CARDOVOL dikkatli bir şekilde ve 25 mg gibi düşük dozlarda başlatılmalı ve klinik yanıtı göre aşamalı doz titrasyonu yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

CARDOVOL'ın içeriğindeki metoprolol tartaratın pediyatrik hastalarda güvenliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Pediyatrik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon (>65 yaş):

Geriatrik hastalarda CARDOVOL için doz ayarlaması gerekli değildir fakat artmış advers olay olasılığı nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metoprolol ve benzer türevlere veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık, diğer beta-bloklörlere aşırı duyarlılık (beta-bloklörler arasında çapraz duyarlılık oluşabilir),
- İkinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok,
- Dekompanse kalp yetmezliği,
- Klinik olarak anlamlı sinüs bradikardisi (kalp atım hızı dakikada 45 ila 50'den daha az),

- Hasta sinüs sendromu,
- Şiddetli periferik arteriyel dolaşım bozuklukları,
- Kardiyojenik şok,
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Hipotansiyon,
- Şiddetli bronşiyal astımı veya şiddetli bronkospazm öyküsü olan hastalar,
- Metabolik asidoz,
- Miyokard enfarktüsü geçirmiş, kalp atım hızı dakikada $<45-50$, P-R aralığı >0.24 saniye, sistolik kan basıncı <100 mm Hg olan hastalarda ve/veya şiddetli kalp yetmezliğinde CARDOVOL kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Advers ilaç reaksiyonları:

Bronkospastik hastalıklar:

Genel olarak bronkospastik hastalıkları olanlara CARDOVOL dahil beta-blokörler verilmemelidir. Ancak, hafif veya orta derecede bronkospastik hastalarda diğer uygun ilaçların tolere edilmediği veya etkisiz oldukları durumlarda, göreceli kardiyoselektif olmasından dolayı CARDOVOL dikkatle verilebilir. β_1 seçiciliği tam olmadığından β_2 agonisti birlikte uygulanmalı ve CARDOVOL'ın etkili olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

Diyabetik hastalarda:

CARDOVOL, özellikle insülin veya hipoglisemik bileşikleri kullanan diabetes mellituslu hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) dikkatle kullanılmalıdır. Diyabetik hastalar, CARDOVOL dahil beta-blokörlerin hipoglisemi ile oluşan taşikardiyi maskeleyeceğine dair uyarılmalıdır; ancak hipogliseminin baş dönmesi ve terleme gibi diğer belirtileri anlamlı olarak baskılanamaz ve terleme artabilir.

Kardiyovasküler sistem:

CARDOVOL dahil beta-blokörler tedavi edilmemiş olan konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Öncelikle bu durum stabilize edilmelidir.

Atriyoventriküler iletim üzerine negatif etki göstermesinden dolayı, CARDOVOL dahil beta-blokörler 1. derece atriyoventriküler blok olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Eğer hastada bradikardide bir artış meydana gelirse (kalp atımı dakikada 50-55 atımdan az) dozaj kademeli olarak azaltılmalı veya tedavi kademeli olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Miyokard infarktüsü:

Miyokard infarktüsü olan hastalarda eğer anlamlı hipotansiyon meydana gelirse, CARDOVOL kesilmeli ve hastanın hemodinamik durumu ve miyokard iskemisinin düzeyi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Yoğun hemodinamik takip gerekli olabilir ve uygun tedavi araçları kullanılmalıdır. Eğer hipotansiyon anlamlı bradikardi ya da atriyoventriküler blokla bağlantılıysa tedavi bunların geri döndürülmesine yönelik olmalıdır.

Periferik dolaşım bozukluğu:

Periferik arteriyel dolaşım bozukluğu olan hastalarda (örn. Raynaud hastalığı veya olgusu, intermittan klaudikasyon), beta-blokör tedavisi bu gibi durumları ağırlaştırdığından CARDOVOL dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Feokromositoma:

Feokromositoma olduğu bilinen veya olmasından şüphe edilen hastalarda, CARDOVOL her zaman alfa-blokörle birlikte kombine halde ve alfa-blokör başlatıldıktan sonra verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Anestezi ve ameliyat:

Kronik olarak uygulanan beta-blokör tedavisi önemli bir ameliyattan önce rutin olarak geri çekilmemelidir. Kalbin refleks adrenerjik uyarılara yanıt yeteneğinin bozulması, genel anestezi ve cerrahi prosedürlerin risklerini arttırabilir. Eğer CARDOVOL ile tedavi edilen hastada genel anestezi gerekiyorsa, hastanın beta-blokör kullandığı anesteziye bildirilmelidir. Mümkün olduğunca düşük kardiyodepresan etkiye sahip bir anestetik ajan kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Ameliyattan önce CARDOVOL dahil beta-blokör ile tedavinin kesilmesi gerekliliği düşünülüyorsa, bu kademeli olarak yapılmalı ve genel anesteziden önce 48 saat içinde bu işlem tamamlanmalıdır.

Ani geri çekilme:

CARDOVOL tedavisi özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda aniden kesilmemelidir. Mümkün olduğundan CARDOVOL 10 günlük bir periyotta kademeli olarak kesilmeli, dozlar son 6 günde 25 mg'a azaltılmalıdır. Kesme sırasında hasta yakın gözlem altında tutulmalı ve gerektiğinde replasman tedavisi başlatılmalıdır. Angina pectorisin ağırlaşmasını önlemek için,

dozaj kademeli olarak 1-3 haftada azaltılmalı ve gerekirse aynı zamanda replasman tedavisine başlanmalıdır.

Anafilaktik reaksiyonlar:

Diğer bileşiklerle artan anafilaktik reaksiyonlar özellikle beta-blokör alan hastalarda şiddetli olabilir ve normal dozlarda adrenaline direnç gösterebilir. Yüksek anafilaksi riski bulunan hastalarda CARDOVOL dahil beta-blokör kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Prinzmetal angina:

Beta-blokörler Prinzmetal anginada (variant tip angina pectoris) angina ataklarının sayısını ve süresini arttırabilir. Bu tür hastalarda CARDOVOL gibi nispeten selektif olan beta₁-reseptör blokörleri kullanılabilir, ancak son derece dikkatli olunmalıdır.

Tirotoksikoz

Beta-blokörler tirotoksikozun bazı klinik belirtilerini maskelerler. Bu nedenle, tirotoksikozu olan veya oluşmasından şüphelenilen hastalarda CARDOVOL kullanırken tiroid ve kardiyak fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Okulomukokutanöz sendromu:

Tam okulomukokutanöz sendromu metoprolol tartarat kullanımında bildirilmemiştir. Ancak, bu sendromun bir kısmı (tek başına veya ara sıra ciltte kızarıklıkla birlikte gözlerin kuruması) meydana gelmiştir. Metoprolol tartarat tedavisine son verildiğinde çoğu zaman bu belirtiler ortadan kalkar. Hastalar potansiyel oküler etkilere karşı dikkatle gözlenmelidir. Eğer bu gibi etkiler oluşursa, CARDOVOL'ın bırakılması düşünülmelidir.

Etkileşimler:

Verapamil (fenilalkilamin) tipi kalsiyum kanal blokörü CARDOVOL alan hastalara intravenöz yoldan verilmemelidir; çünkü bu durumda kardiyak arrest riski bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Özel popülasyonlar:

Hepatik yetmezliği:

Metoprolol güçlü hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve başlıca karaciğerde metabolize olarak elimine edilir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle, hepatik yetmezliği metoprololün sistemik biyoyararlanımını arttırabilir ve total klerensi azaltabilir; plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar. Doz ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir.

Geriyatrik hastalar:

Yaşlı hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Kan basıncında veya kalp atım hızında çok belirgin bir azalma, hayati organlara giden kanın yetersiz düzeylere düşmesine neden olabilir.

CARDOVOL, laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tavsiye edilmeyen eş zamanlı kullanım sonucunda gözlemlenen etkileşimler:

Dikkate alınan etkileşimler:

Metoprolol üzerinde etkilere neden olan etkileşimler:

Diğer antihipertansif ilaçlar:

CARDOVOL ve diğer antihipertansif ilaçların kan basıncı üzerine aditif etkisi vardır. Aynı zamanda katekolamin tüketen ilaçları, diğer beta-blokörleri (göz damlası şekli de dahil, timolol gibi) veya MAO inhibitörleri alan hastalar gözetim altında tutulmalıdırlar. Ayrıca, geri dönüşümsüz bir MAO inhibitörü ile eşzamanlı uygulamanın bırakılmasını takiben 14 güne kadar teorik olarak olasılıkla anlamlı hipertansiyon meydana gelebilir.

Kalsiyum kanal blokörleri (oral kullanım):

Bir beta-adrenerjik antagonistin bir kalsiyum kanal blokörü ile eşzamanlı uygulanması, negatif kronotropik ve inotropik etkiler nedeniyle miyokard kontraktilitesinde aditif bir azalmaya yol açabilir. CARDOVOL ile birlikte verapamil tipte oral kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar gözetim altında tutulmalıdırlar.

Anti-aritmik ilaçlar:

Beta-blokörler anti-aritmik ajanların negatif inotropik etkisini ve onların atriyal iletim süresi üzerindeki etkisini arttırabilir. Özellikle daha önceden sinüs nodu disfonksiyonu olan hastalarda eşzamanlı amiodaron uygulaması, bradikardi, sinüs aresti ve atriyoventriküler blok dahil olmak üzere aditif elektrofizyolojik etkilere neden olabilir. Kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid ve dizopiramid gibi anti-aritmik ajanlar, CARDOVOL'ın kalp atımı ve atriyoventriküler iletim üzerindeki etkilerini güçlendirebilir.

Nitrogliserin:

Nitrogliserin CARDOVOL'ın hipotansif etkisini arttırabilir.

Genel anestezipler:

Bazı inhalasyon anestezipleri beta-bloörlerin kardiyodepresan etkilerini arttırabilir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP2D6 inhibitörleri:

Bu enzimin güçlü inhibitörleri metoprololün plazma konsantrasyonunu arttırabilir. CYP2D6'nın güçlü inhibisyonu zayıf metabolize edici fenotipine değişimle sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle metoprolol ile güçlü CYP2D6 inhibitörleri uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bilinen klinik açıdan önemli güçlü CYP2D6 inhibitörleri fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, bupropion, klomipramin, desipramin gibi antidepresanlar, klorpromazin, flufenazin, haloperidol, tiyoridazin gibi antipsikotikler, kinidin ya da propafenon gibi antiaritmikler, ritonavir gibi antiretroviraller, difenhidramin gibi antihistaminikler, hidroksiklorokin ya da kinidin gibi antimalaryaller, terbinafin gibi antifungaller.

Hidralazin

Hidralazinin eşzamanlı uygulanması metoprololün presistemik metabolizmasını inhibe edebilir ve artmış metoprolol konsantrasyonlarına yol açabilir.

Digitalis glikozidleri:

Dijital glikozidleriyle birlikte kullanımı bradikardide artış ve/veya atriyoventriküler iletim süresinde artmaya neden olabilir. Kalp atış hızı ve PR aralığının izlenmesi önerilmektedir.

Sempatomimetikler:

Adrenalin, noradrenalin, izoprenalin, efedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin ve ksantin türevleri dahil sempatomimetik ilaçların (antitüssifler ya da burun ve göz damlaları dahil) bir beta-bloör ile eşzamanlı uygulanması terapötik etkilerin karşılıklı inhibisyonu nedeniyle presör yanıtı arttırabilir ve hipertansiyona yol açabilir. Ancak bu, seçici olmayan beta-bloörlere oranla terapötik dozlarda beta₁-seçici ilaçlarla daha az meydana gelmektedir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar:

COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere non steroidal anti-inflatuvar ilaçların bir beta-bloörle eşzamanlı uygulanması, büyük olasılıkla non steroidal anti-inflatuvar ilaçların neden olduğu renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ve sodyum ve sıvı tutulumunun bir sonucu olarak metoprololün antihipertansif etkisini azaltabilir.

Hepatik enzim indükleyiciler:

Enzim indükleyici ilaçlar metoprololün plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir. Örneğin metoprololün plazma konsantrasyonları rifampisin tarafından azaltılır.

Diğer ilaçlar üzerinde etkilere neden olan etkileşimler:

Anti-adrenerjik ajanlar:

Guanetidin, betanidin, reserpin, alfa-metildopa ya da klonidin gibi alfa-adrenerjik blokörlerin antihipertansif etkisi beta-blokörle birlikte artabilir. Beta-adrenerjik blokörler, prazosinin ilk dozunun postüral hipotansif etkisini, büyük olasılıkla refleks taşikardiyi engelleyerek arttırabilir. Buna karşılık beta adrenerjik blokörler, hastalar eşzamanlı klonidin ve beta-adrenerjik blokör alırken klonidinin geri çekilmesine verilen hipertansif yanıtı da yükseltebilir. Klonidinle birlikte CARDOVOL kullanan hastalarda, eğer klonidin tedavisine son verilecekse, CARDOVOL kullanımına klonidinin kesilmesinden birkaç gün önce son verilmelidir.

Antidiyabetik ilaçlar, insülin:

Beta-blokörler hipoglisemiye verilen olağan hemodinamik yanıtı etkileyebilir ve kan basıncında şiddetli bradikardi ile bağlantılı bir artış meydana getirebilir. İnsülin kullanan diyabetik hastalarda, beta-blokör tedavisi artan veya uzun süre devam eden hipoglisemi ile ilişkili olabilir. Beta-blokörler sulfonil ürelerin hipoglisemik etkilerini antagonize de edebilir. Seçici olmayan beta-blokörlere oranla CARDOVOL gibi beta₁-seçici ilaçlarla bu etki riski daha düşüktür. Ancak; CARDOVOL kullanan diyabetik hastalar diyabet kontrol altına alınıncaya kadar izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Lidokain (ksilokain):

Metoprolol lidokainin klerensini azaltabilir ve böylece lidokain etkilerinin artmasına neden olabilir.

Lignokain:

Metoprolol lignokainin eliminasyonunu azaltabilir.

Prazosin:

İlk prazosin dozunu takip eden akut postüral hipotansiyon, CARDOVOL dahil olmak üzere daha önce bir beta-blokör almakta olan hastalarda artabilir.

Ergot alkaloidi:

Beta-blokörlerle eşzamanlı uygulama ergot alkaloidlerinin vazokonstriktif etkisini arttırabilir.

Beta-blokörlerin sempatik ganglion blokörleri, diğer beta blokörler (göz damlası formunda olanlar dahil) veya MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldıkları durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Dipridamol:

Genel olarak beta-blokör uygulaması dipridamol enjeksiyonundan sonra dikkatli bir nabız takibi ile birlikte dipridamol testinden önce kesilmelidir.

Alkol:

Birlikte alındıklarında metoprolol alkolün farmakokinetik parametrelerini değiştirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (İlk trimester)

D (2. ve 3. trimesterler)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik tanısının doğrulanmasını takiben acilen doktor bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda metoprolol kullanımı ile ilgili verilerin miktarı sınırlıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde metoprolol ile deneyim sınırlıdır fakat metoprolole bağlı fetal malformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte, beta-blokörler plasental perfüzyonu azaltabilirler. Metoprolol plasentaya geçer.

Sınırlı hayvan verileri üreme toksisitesi açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). Fötusun/annenin maruz kaldığı risk bilinmemektedir.

CARDOVOL yalnızca belirgin şekilde gerekli olduğunda gebe kadınlara verilmelidir.

Gebelik sırasında CARDOVOL ile tedavi durumunda, mümkün olan en düşük doz kullanılmalı ve uterus kontraktilesindeki artışı ve beta-blokajının yeni doğan bebek

üzerindeki etkilerini (örneğin bradikardi, hipoglisemi) önlemek için doğumdan 2 ila 3 gün önce tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Az miktarda metoprolol anne sütüne geçmektedir; terapötik dozlarla günde 1 L anne sütü tüketen bir bebek 1 mg'dan az bir metoprolol dozu almış olacaktır. Yine de anne sütü ile beslenen bebekler beta- reseptörlerin blokajına ait belirti veya semptomlar yönünden yakından takip edilmelidir.

Üreme yeteneği / fertilite

CARDOVOL'ın insan fertilitesi üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

Metoprolol tartarat erkek sıçanlarda bir terapötik doz düzeyinde spermatogenezi etkilemiştir; diğer yandan hayvan fertilitesi çalışmalarında çok daha yüksek dozlarda döllenme oranlarını etkilememiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CARDOVOL tedavisi sırasında baş dönmesi, yorgunluk ya da görme bozukluğu meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ve bu nedenle hastanın araba ya da makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Metoprolol tartarat ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının getirilmiş özeti

Klinik çalışmalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmaktadır ve en sık reaksiyonlar birinci sıradadır. Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır. Buna ek olarak her bir advers ilaç reaksiyonu için ilgili sıklık kategorisi aşağıdaki standart terimleri temel almaktadır (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Trombositopeni

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Depresyon, kabuslar

Çok seyrek: Kişilik bozuklukları, halüsinasyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Seyrek: Bilinç düzeyinde bozulma, uyuklama, uykusuzluk, parestezi

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Görme bozukluğu (ör: bulanık görme), göz kuruluğu, gözde tahriş

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: Kulak çınlaması, işitme güçlükleri¹ (ör: hipoakuzi ve sağırılık)

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Kardiyak yetmezlik, aritmiler, palpasyon

Çok seyrek: İletim bozuklukları, göğüs ağrı

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon (bazen senkop ile birlikte)

Seyrek: Ödem, Raynaud fenomeni

Çok seyrek: Gangren²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Efora bağlı nefes darlığı

Seyrek: Bronkospazm³

Çok seyrek: Rinit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı ve kusma, karın ağrısı

Seyrek: Diyare veya konstipasyon

Çok seyrek: Ağız kuruluğu

Sıklığı Bilinmiyor: Retroperitoneal fibrozis⁴

Hepatobilier bozukluklar

Sıklığı Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Seyrek: Deri döküntüleri (ürtiker şeklinde, psoriaziform ve distrofik deri lezyonları)

Çok seyrek: Fotosensitivite reaksiyonu, hiperhidrozis, alopesi, psoriasisin kötüleşmesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Seyrek: Kas spazmları

Çok seyrek: Artrit

Üreme sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Erektile fonksiyon bozukluğu, libido bozukluğu

Sıklığı Bilinmiyor: Peyroni hastalığı⁴

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Çok seyrek: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

¹ Tavsiye edilen dozların aşılması halinde

² Önceden şiddetli periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda

³ Obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olmayan hastalarda da ortaya çıkabilen

⁴ Metoprolol tartarat ile ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır.

Spontan raporlarda ve literatür vakalarında bulunan advers ilaç reaksiyonları (sıklığı bilinmiyor)

Aşağıdaki advers reaksiyonlar spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla metoprolol tartarat ile kazanılan pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz boyuttaki bir popülasyondan gönüllülük ilkesine dayalı olarak bildirildiğinden ve karıştırıcı faktörlere tabi olduğundan sıklıklarını güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün değildir ve bu nedenle bilinmiyor olarak kategorize edilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıflarına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

Spontan raporlarda ve literatürde bulunan advers ilaç reaksiyonları (sıklığı bilinmiyor)

Sinir sistemi bozuklukları

Konfüzyonel durum

Araştırmalar

Kan trigliseridlerinde artma, yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) azalma

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar:

CARDOVOL'ın aşırı dozuna bağlı şiddetli hipotansiyon, sinus bradikardisi, atriyoventriküler blok, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kalp durması, bronkospazm, şuur kaybı (ve hatta koma), konvülsiyonlar, bulantı, kusma ve siyanoz ve ölüme yol açabilir.

Birlikte alkol, antihipertansifler, kinidin veya barbituratlar alınması belirti ve semptomları ağırlaştırır.

Doz aşımının ilk belirtileri ilaç alındıktan sonra 20 dakika-2 saat içinde görülür. Kuvvetli doz aşımının etkileri plazma konsantrasyonlarında azalmaya rağmen birkaç gün devam eder.

Tedavi:

Hastalar hastaneye yatırılmalı ve genel olarak yoğun bakım ünitesinde sürekli olarak kardiyak fonksiyon, kan gazları ve kan biyokimyası izlenmelidir. Suni solunum veya kalp pili takılması gibi acil destekleyici ölçümler gerekirse yapılmalıdır. Görünüşte iyi olan ve küçük miktarda doz aşımı bulunan hastalar dahi en az 4 saat süreyle zehirlenme bulguları açısından yakından takip edilmelidir.

Potansiyel hayatı tehdit edici aşırı doz alımında, ilacın gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması için kusma uyarılmalı veya mide yıkanmalı (CARDOVOL alımından sonraki 4 saat içindeyse) ve/veya aktif kömür kullanılmalıdır. Hemodiyaliz metoprolol eliminasyonu için yararlı olmamaktadır.

Doz aşımının diğer klinik belirtileri modern yoğun bakım yöntemlerine dayalı bir şekilde semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Aşırı dozajdan sonra beta-blokör yoksunluk fenomeni (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) oluşabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyoselektif beta-blokör

ATC Kodu: C07A B02

Metoprolol kardiyoselektif bir beta-blokördür, yani başlıca bronşlarda ve periferik damarlarda bulunan beta₂-reseptörlerini etkilemek için gereken dozdan daha düşük dozlarda, esas olarak kalpte bulunan beta₁-reseptörlerini etkiler. Metoprololün ne membran stabilize edici etkisi ne de parsiyel agonistik etkisi (intrinsik sempatomimetik aktivite) vardır.

Katekolaminlerin kalp üzerine olan uyarıcı etkilerini metoprolol azaltır veya inhibe eder. Bunun sonucunda kalp atım hızı, kardiyak kontraktilite ve kalp debisi azalır.

Metoprolol hem ayakta, hem de yatar vaziyette iken yükselmiş kan basıncını düşürür. Kan basıncında egzersize karşı cevap olarak oluşan artışları da azaltır. Metoprolol ile tedavinin başlangıcında periferik damar direncinde bir artış olur; uzun süreli tedavi sırasında bu normale döner veya bazı vakalarda azalır. Diğer tüm beta blokörlerde olduğu gibi, metoprololün antihipertansif etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, metoprolol ile kan basıncında uzun süreli görülen azalma total periferik rezistansta bu kademeli azalmayla paralellik göstermektedir.

Angina pectorisli hastalarda, metoprolol iskemik olayların şiddet ve sıklığını azaltır ve fiziksel çalışma kapasitesini artırır. Bu yararlı etkiler kalp atımı veya miyokardiyal kontraktilitede azalma sonucu miyokardiyal oksijen isteğinde azalmaya bağlı olabilir.

Supraventriküler taşikardi veya atriyum fibrilasyonunda, ventriküler ekstrasistollerin veya diğer ventriküler aritmilerin varlığında, metoprololün kalp atım hızı üzerine düzenleyici bir etkisi vardır. Antiaritmik etkisi, başlıca pacemaker hücrelerinin otomatikliğinin inhibisyonuna ve atriyoventriküler kondüksiyon zamanının uzamasına bağlıdır.

Miyokard enfarktüsü olduğu şüpheli edilen veya teyid edilen hastalarda, metoprolol mortaliteyi azaltır. Bu etki, infarktın büyüklüğünün sınırlanmasına olduğu kadar, şiddetli ventriküler aritmilerin sıklığının azalmasına da bağlanabilir. Metoprololün fatal olmayan miyokard enfarktüsünün tekrarlama sıklığını da azalttığı gösterilmiştir.

Beta-blokör etkisi sayesinde, metoprolol palpasyonlu fonksiyonel kalp hastalıklarının tedavisi, migren profilaksisi ve hipertiroidizmde yardımcı bir ilaç olarak kullanım için uygundur.

Metoprolol ile uzun süreli tedavi insülin hassasiyetini azaltabilir. Ancak metoprolol, insülin salınmasını ve karbonhidrat metabolizmasını selektif olmayan beta-blokörlerden daha az etkiler.

Kısa süreli çalışmalarda metoprololün kan lipid profilini değiştirebileceği gösterilmiştir. Trigliseridlerde bir artışa ve serbest yağ asitlerinde azalmaya neden olabilir ve bazı vakalarda HDL fraksiyonunda selektif olmayan beta-blokörler ile gözlenen daha az olan küçük azalmalar gözlenmiştir. Birkaç yıl süren uzun süreli bir çalışmada, kolesterol düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

Farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar, plazmada yaklaşık 45 nmol/L metoprolol ile gözlenen minimum farmakodinamik etki için maksimum beta₁-adrenoreseptör antagonistik aktivitesinin %30'unun hayati önemde olduğuna işaret etmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tabletin oral olarak uygulanmasını takiben metoprolol gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde ve tamamen emilir. İlaç tüm gastrointestinal sistem boyunca tekdüze bir şekilde emilir. Tabletlerin alınmasından yaklaşık 1.5-2 saat sonra kanda doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Metoprololün plazma konsantrasyonları 50-200 mg doz aralığında hemen hemen dozla orantılı olarak artar. Yoğun ilk geçiş metabolizması nedeniyle metoprololün oral tek dozunun ancak yaklaşık % 50'si sistemik dolaşıma ulaşır. Oksidatif metabolizmadaki genetik farklılıktan dolayı presistemik eliminasyonun süresi kişiden kişiye değişiklik gösterir. Plazma profilleri kişiler arasında geniş değişkenlik göstermesine rağmen aynı kişide tekrarlanabilir. Tekrarlanan uygulamaları takiben dozun sistemik dolaşıma ulaşan miktarı tek dozdan sonra dolaşıma geçen miktardan %40 fazladır (bu da yaklaşık %70'dir). Bu, ilk-geçiş metabolizmasının kısmi doygunluğuna veya hepatik kan akışında azalma sonucu azalan klerense bağlıdır. Besinlerle birlikte alınması oral tek dozun sistemik dolaşıma geçen miktarını % 20-40 oranında arttırabilir.

Dağılım:

Metoprolol hızla ve kapsamlı 3.2 ila 5.6 L/kg dağılım hacminde dağılır. Normal metabolizmaya sahip kişilerde kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V_{ss}) (4.84 L/kg) zayıf metabolizmaya sahip kişilerden (2.83 L/kg) nispeten daha yüksektir. Yarı-ömrü doza bağımlı olmayıp tekrarlanan dozla değişmez. Plazmadaki metoprololün yaklaşık %10'u proteinlere bağlanır. Metoprolol plasentayı geçer ve anne sütünde bulunur (Bkz. Gebelik ve Emzirme Döneminde Kullanımı). Hipertansiyonu olan hastalarda serebrospinal sıvıdaki metoprolol

konsantrasyonları plazmadaki ile benzerdir. Metoprolol önemli bir P-glikoprotein substratı değildir; bu durum metoprolol farmakokinetiğindeki bireyler arası değişkenliğin büyük oranda CYP2D6 metabolizmasından kaynaklanabileceğine işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Metoprolol karaciğerde sitokrom P450 sistemi enzimleriyle büyük oranda metabolize olur. Metoprololün temel metabolik yolları alfa-hidroksilasyon, O-demetilasyon ve oksidatif deaminasyondur. Metoprololün alfa-hidroksilasyonu stereo-selektiftir. Metoprololün oksidatif metabolizması majör olarak polimorfik sitokrom P450 izoform 2D6 (CYP2D6)'nın genetik kontrolü altındadır.

Bununla birlikte, metoprololün P450 2D6'ya bağımlı metabolizmasının, ilacın güvenilirlik ya da tolerabilitesi üzerinde etkisi çok az ya da yok gibi görünmektedir. Metoprololün metabolitlerinden hiçbirisi anlamlı olarak beta-blokör etkisine katkıda bulunmamaktadır.

Ancak yavaş metabolize edicilerdeki plazma konsantrasyonu, normal metabolize edicilerden birkaç kez daha yüksektir.

Eliminasyon:

Metoprololün ortalama eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir; metabolizması yavaş çalışanlarda yarı ömrü 7-9 saat arasındadır. 100 mg metoprolol tek bir oral uygulamayı takiben medyan klerens zayıf metabolizör, normal metabolizör ve çok hızlı metabolizörlerde sırasıyla 31, 168 ve 367 L/saat olarak belirlenmiştir. Stereoizomerlerin renal klerensi renal atılımda stereo-selektivite sergilemez. Dozun yaklaşık %95'i idrarda saptanabilir. Çoğu kişide (metabolizması hızlı çalışanlar), oral dozun % 5'inden az kısmı değişmemiş halde atılır. Metabolizması yavaş çalışanlarda, dozun % 30 kadarı değişmemiş halde atılabilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Metoprolol doyurulabilir pre-sistemik metabolizma sergiler ve artan dozla birlikte maruziyette oransal olmayan bir artışa yol açar.

Besinlerin etkisi:

Besinler metoprololün emilim hızını artırıyor gibi görünmektedir; daha erken bir zamanda biraz daha yüksek bir maksimum plazma konsantrasyonuna yol açmaktadırlar. Diğer yandan besinler klerens ya da maksimum pik konsantrasyonun gözlemlendiği zaman (T_{maks}) üzerinde anlamlı bir etki yapmamaktadır.

Bireydeki etki değişkenliklerinin en aza indirilmesi amacıyla CARDOVOL'un her zaman öğünlerle standart bir şekilde alınması önerilmektedir. Eğer hekim hastadan CARDOVOL'ı

kahvaltıdan önce ya da kahvaltıyla birlikte almasını isterse, bu durumda hasta tedavi boyunca CARDOVOL'ı aynı takvimi takip ederek almaya devam etmelidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda metoprololün farmakokinetiği etkilenmemektedir. Diğer yandan kreatinin klerensi 5 mL/dak.'nın altında olan hastalarda onun daha aktif metabolitlerinden birisinin birikme olasılığı bulunmaktadır. Ancak bu birikme metoprololün beta blokör özelliklerini etkilemez. Böbrek yetmezliği olan hastalar genellikle normal dozlarla tedavi edilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

İlaç büyük oranda karaciğer metabolizması yoluyla elimine edildiğinden, karaciğer yetmezliği metoprolol farmakokinetiğini etkileyebilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metoprololün eliminasyon yarı ömrü şiddete bağlı olarak dikkate değer oranda (7.2 saate kadar) uzayabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyon, yaşlı popülasyonda ilacın azalmış metabolizması ve karaciğere kan akışının azalmasının kombine bir sonucu olarak biraz daha yüksek bir metoprolol plazma konsantrasyonları sergileyebilir. Diğer yandan bu artış klinik açıdan anlamlı ya da terapötik olarak önemli değildir. Metoprolol tekrarlı uygulama neticesinde birikmez ve yaşlı popülasyonda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

İnflamatuvar hastalığı olan hastalar:

İnflamatuvar hastalığın metoprololün farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi yoktur.

Hipertiroidizmi olan hastalar:

Hipertiroidizm metoprololün presistemik klerensini arttırabilir.

Etnik hassasiyet:

Metoprololün oksidatif metabolizması majör olarak polimorfik sitokrom P450 izoform 2D6 (CYP2D6)'nın genetik kontrol altındadır. Zayıf metabolize edici (ZM) fenotipi prevalansında belirgin etnik farklılıklar bulunmaktadır. Beyaz ırkın yaklaşık % 7'si ve uzak doğuların % 1'inden azı ZM'dir.

Yavaş CYP2D6 metabolize edicilerde, normal CYP2D6 aktivitesiyle birlikte hızlı metabolize edicilere kıyasla birkaç kat daha yüksek plazma metoprolol konsantrasyonu gözlenmektedir. Yavaş metabolize edicilerde daha düşük doz gerekebilir.

Cinsiyetin etkisi:

Erkek ve kadın popülasyon arasında eliminasyondaki olası farklılığa işaret eden anlamlı bir kanıt bulunmamaktadır; metoprolol doz uygulaması için cinsiyete spesifik öneriler gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Üreme sistemi üzerine toksik etkiler

Fare, sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen üreme sistemi üzerindeki toksisite çalışmaları metoprolol tartarat ile ilgili teratojenik bir potansiyel ortaya koymamıştır. Preimplantasyon kaybında artışlar, dişi tavşan başına canlı fötusların sayısında düşüşler ve/veya neonatal sağ kalımda azalmaların gösterdiği gibi sıçanlarda 50 mg/kg dozlarda ve tavşanlarda 25 mg/kg dozlarda başlamak üzere sıçanlar ve tavşanlarda embriyotoksosite ve/veya fetotoksosite gözlenmiştir. Yüksek dozlar, bir miktar maternal toksisite ve doğumda minimal düzeyde düşük ağırlıklarla kendini gösteren, uterus içinde yavrunun büyümesinde gecikme görülmüştür. Metoprolol tartarat, sıçanlarda 3.5 mg/kg oral doz düzeylerinden başlayarak spermatogenez üzerinde geri dönüşümlü advers etkilerle ilişkilendirilmiştir; diğer yandan, diğer çalışmalarda erkek sıçanlarda metoprolol tartarat üreme performansı üzerinde bir etki yapmamıştır.

Mutajenisite

Memeli somatik hücreleri ya da erkek farenin germinal hücrelerini içeren in vivo testlerde ve bakteriyel hücre sisteminde (Ames) metoprolol tartarat mutajenik/genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Karsinojenisite

21 ila 24 ay süreyle 800 mg/kg'a kadar oral doz uygulamalarının ardından metoprolol tartarat fare ve sıçanlarda karsinojenik olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Sodyum nişasta glikolat

Polivinilprolidon (Povidon)

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CAROLAX 25 mg Tablet, şeffaf PVC/ Alu blister ambalaj içerisinde 20 veya 30 tablet kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ