

## كارفيديلول إميسا

### التركيب والسواغات:

- كل مضغوطة ملبوسة بالغيلم من كارفييلول 3.125 تحوي على كارفيديلول 125.3 ملغم.
- كل مضغوطة ملبوسة بالغيلم من كارفييلول 6.25 تحوي على كارفيديلول 25.6 ملغم.
- كل مضغوطة ملبوسة بالغيلم من كارفييلول 12.5 تحوي على كارفيديلول 12.5 ملغم.
- كل مضغوطة ملبوسة بالغيلم من كارفييلول 25 تحوي على كارفيديلول 25 ملغم.

### الخصائص الدوائية:

كارفيديلول هو حاصر بيتا غير انتقائي مسع للأوعية الدموية، مما يقلل من مقاومة الأوعية الدموية الحبيطية عن طريق حصاره الانتقائي لمستقبلات ألفا 1 الحصار مستقبلات وقمع نظام الرينين أنجيوتنسين من خلال الحصار الغير انتقائي لمستقبلات بيتا.

### الحركة الدوائية:

- الامتصاص: يمتص كارفيديلول بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم. في الأشخاص الأصحاء، ويتم الوصول إلى تركيز المصل الأعظمي خلال حوالي ساعة بعد تناوله. التوازن الحيوي المطلق للكارفيديلول في البشر هو حوالي 25٪.
- التوزع: الارتباط ببروتين البلازما حوالي 99-98٪.
- الاستقلاب: يتم استقلاب كارفيديلول على نطاق واسع في الكبد إلى العديد من المستقبلات التي تفرز في المقام الأول في الصفراء.
- الإطراح: متوسط عمر النصف لإطراح كارفيديلول ما يقارب الـ 6 ساعات. ويتم إطراحته بصورة رئيسية عن طريق الصفراء، و **الإفاز** بصورة رئيسية عن طريق البراز. يتم إطراح جزء بسيط منه كلويا على شكل مستقبلات مختلفة.

### الاستطبابات:

- ارتفاع ضغط الدم الأساسي.
- الذبحة الصدرية المزمنة مستقرة.
- كعلاج مساعد لفشل القلب المزمن المستقر المعتمد إلى الشديد.

### الجرعة وطريقة الاستخدام:

#### 1. ارتفاع ضغط الدم الأساسي:

- يمكن استخدام الكارفيديلول لعلاج ارتفاع ضغط الدم بمفرده أو بالمشاركة مع المخفضات للضغط الأخرى، خاصة مدرات البول الشيازيدية.
- ينصح بجرعة واحدة يومياً، ولكن الجرعة القصوى الوحيدة الموصى بها هي 25 ملغم والجرعة اليومية القصوى الموصى بها هي 50 ملغم.
- البالغين: الجرعة الأولية الموصى بها هي 12.5 ملغم مرة واحدة يومياً خلال أول يومين. بعد ذلك، يستمر العلاج بجرعة 25 ملغم / يوم.
- إذا لزم الأمر، يمكن الجرعة زيادة تدريجياً على فترات من أسبوعين أو أكثر نادراً.
- كبار السن: الجرعة الأولية الموصى بها هي ارتفاع ضغط الدم 12.5 ملغم مرة واحدة يومياً والتي يمكن أن تكون كافية لاستمرار العلاج. ومع ذلك، إذا كانت الاستجابة العلاجية غير كافية عند هذه الجرعة، الجرعة يمكن زيادة تدريجياً على فترة من أسبوعين أو أكثر نادراً.

#### 2. الذبحة الصدرية المزمنة المستقرة:

- ينصح بنظام جرعي مرتين يومياً.
- البالغين: الجرعة الأولية الموصى بها هي 12.5 ملغم مرتين في اليوم في أول يومين. بعد ذلك، يستمر العلاج بجرعة 25 ملغم مرتين في اليوم. إذا لزم الأمر، يمكن زيادة الجرعة تدريجياً على فترة من أسبوعين أو أكثر نادراً إلى الجرعة القصوى الموصى بها من 100 ملغم يومياً مقسمة على جرعتين (مرتين يومياً).
- كبار السن: الجرعة الأولية الموصى بها هي 12.5 ملغم مرتين يومياً لمدة يومين. بعد ذلك، ويستمر العلاج بجرعة 25 ملغم مرتين يومياً، وهو الحد الأقصى للجرعة اليومية الموصى بها.

#### 3. فشل القلب:

- يعطى كارفيديلول في فشل القلب المعتمد إلى الشديد بالإضافة إلى العلاج الأساسي التقليدي مع مدرات البول، مثبطة ACE ، الديجيتال، و/أو موسعات الأوعية. وينبغي أن يكون المريض مستقر سريرياً (لا يوجد أي تغيير في الصنف NYHA ، عدم دخول المستشفى بسبب فشل القلب) والعلاج الأساسي يجب

أن يستقر لمدة 4 أسابيع على الأقل قبل العلاج. بالإضافة إلى ذلك يجب أن يملك المريض ضموراً في الكسر القذفي للبطين الأيسر وينبغي أن تكون سرعة القلب  $< 50$  نبضة في الدقيقة وضغط الدم الانقباضي  $> 85$  ملم زئبقي.

الجرعة الأولية هي 3.125 ملء مرتين في اليوم لمدة أسبوعين. إذا تم تحمل هذه الجرعة، يمكن زيادة الجرعة ببطء على فترات لا تقل عن أسبوعين تصل إلى 6.25.

ملغ مرتين في اليوم، ثم إلى 12.5 ملء مرتين في اليوم، وأخيراً تصل إلى 25 ملء مرتين في اليوم. يجب زيادة الجرعة إلى أعلى مستوى يمكن تحمله.

الحد الأقصى للجرعة الموصى بها هي 25 ملء مرتين في اليوم للمرضى الذين يزنون أقل من 85 كغ، و50 ملء مرتين في اليوم للمرضى الذين يزنون فوق 85 كغ، شريطة أن يكون فشل القلب ليس خطيراً.

يجب أن تكون زيادة الجرعة إلى 50 ملء مرتين يومياً بعناية تحت إشراف طبي دقيق للمريض.

التفاقم العابر لأعراض قصور القلب قد تحدث في بداية العلاج أو بسبب زيادة الجرعة، وخاصة في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الشديد و/أو تحت جرعة عالية من مدر البول. هذا عادة لا يستدعي التوقف عن العلاج، ولكن لا ينبغي زيادة الجرعة.

يجب مراقبة المريض من قبل الطبيب / طبيب القلب لمدة ساعتين بعد بدء العلاج أو زيادة الجرعة.

قبل كل زيادة للجرعة، يجب إجراء فحص للأعراض المحتملة لتفاقم فشل القلب أو أعراض توسيع الأوعية المفرط (مثل وظائف الكلوي، وزن الجسم وضغط الدم وسرعة القلب والإيقاع).

إذا ظهر ببطء القلب أولى حالة إطالة توصيل الـ AV، ينبغي أولاً مراقبة مستوى الديجوكسين. في بعض الأحيان قد يكون من الضروري تخفيض جرعة الكارفيديلول أو وقف العلاج مؤقتاً تماماً. حتى في هذه الحالات، يمكن في كثير من الأحيان أن تستمر معايرة جرعة الكارفيديلول بنجاح.

ينبغي رصد وظيفة الكلوي، الصفائح الدموية والجلوكوز بشكل منتظم خلال معايرة الجرعة. ومع ذلك، بعد معايرة الجرعة يمكن تخفيض وتيرة المراقبة.

إذا تم سحب كارفيديلول لأكثر من أسبوعين، يجب إعادة العلاج مجدداً بجرعة 3.125 ملء مرتين في اليوم، وزيادة الجرعة تدريجياً وفق التوصيات المذكورة أعلاه.

كبار السن: المرضى كبار السن قد يكونون أكثر عرضة لآثار الكارفيديلول وينبغي مراقبتهم بعناية أكثر.

الأطفال والراهقين (>18 عاماً): لا ينصح باستخدام الكارفيديلول في الأطفال أقل من 18 سنة من العمر.

الاحتلال الوظيفي المعتدل للكلب: قد يكون مطلوباً تعديل الجرعة.

الصور الكلوي: يجب تحديد الجرعة لكل مريض على حدة، ولكن وفق المعاير الحركية للدواء، ليس هناك دليل ضرورة تعديل جرعة الكارفيديلول في مرضى الاعتلال الكلوي

طريقة الاستعمال: ينصح مرضى فشل القلب بتناول الكارفيديلول مع الطعام للسمام لإبطاء الامتصاص وإنقاص خطر انخفاض ضغط الدم الانقباضي.

#### مضادات الاستطباب:

فرط الحساسية للكارفيديلول أو أي من سواغات المستحضر.

فشل القلب الذين ينتمي إلى التصنيف NYHA من الدرجة الرابعة من تصنيف فشل القلب مع احتباس ملحوظ للسوائل أو زيادة تحمل الذي يتطلب علاج لتقلص القلب عن طريق الوريد.

مرض الانسداد الرئوي المزمن مع انسداد الشعب الهوائية.

الاحتلال الكبدي المهم سريرياً.

الريبو القصبي.

حصار الأذيني البطيني (AV)، من الدرجة الثانية أو الثالثة (ما لم يكن يتناول ناظم لضربات القلب بشكل دائم).

بطء القلب الشديد ( $> 50$  نبضة في الدقيقة).

متلازمة العقدة الجيبية المريضة (ما في ذلك الحصار الأذيني البطيني).

صدمة قلبية.

هبوط ضغط شديد (ضغط الدم الانقباضي أقل من 85 ملم زئبقي).

ذبحة برزنتميال.

ورم القوام غير المعالجة.

الحماض الاستقلالي.

اضطرابات الدورة الدموية الشريانية المحيطية الشديدة.

العلاج المترافق عن طريق الوريد بغيراباميل أو ديلتيازيم.

#### التحذيرات والاحتياطات:

- في مرضي فشل القلب المزمن ينبغي أن يستخدم الكارفيديلول بشكل رئيسي بالإضافة إلى مدرات البول، مثبطات ال ACE، الديجيتال / أو موسعات الأوعية. ينبغي أن يكون بدء العلاج تحت إشراف طبي. يجب أن يبدأ العلاج فقط، إذا استقر المريض على العلاج الأساسي التقليدي لمدة 4 أسابيع على الأقل. يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من فشل شديد في القلب، نضوب في الجسم والملح، كبار السن أو المرضى الذين يعانون من انخفاض في ضغط الدم الأساسي لحوالي 2 ساعة بعد الجرعة الأولى أو بعد زيادة الجرعة بسبب احتمال حدوث انخفاض في ضغط الدم. يتم علاج انخفاض ضغط الدم الذي يرجع إلى توسيع الأوعية المفرط في البداية عن طريق تقليل جرعة المدر البولي. إذا كانت الأعراض لا تزال قائمة، ربما يتم تحفيض جرعة أي من مثبطات ال ACE. قد يحدث في بداية العلاج أو خلال مرحلة المعايرة لكارفيديلول تفاقم فشل القلب أو احتباس السوائل. في هذه الحالات، ينبغي زيادة جرعة المدر البولي. ومع ذلك، في بعض الأحيان سيكون من الضروري خفض جرعة الكارفيديلول أو سحبه. يجب عدم زيادة الجرعة كارفيديلول قبل الأعراض بسبب تفاقم فشل القلب أو أن انخفاض ضغط الدم الذي سببه توسيع الأوعية تحت السيطرة.
- ينبغي أن يتم سحب كارفيديلول تدريجيا.
- لوحظ تدهور عكوس في وظائف الكلى خلال فترة العلاج بكارفيديلول في مرضى فشل القلب مع انخفاض في ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي  $<100$  ملم زئبق)، والأمراض الاقفارية القلبية وتصلب الشرايين المعتم، و/أو القصور الكلوي الكامن. في مرضى قصور القلب الذين يعانون من عوامل الخطورة هذه، ينبغي مراقبة وظيفة الكلى خلال معايرة الجرعة من كارفيديلول. إذا حدث تدهور ملحوظ في وظائف الكلى، يجب تحفيض جرعة الكارفيديلول أو إيقاف العلاج.
- العوامل التي تملك نشاط حاجب انتقائي لمستقبلات بيتا قد يثير الألم في الصدر في المرضى الذين يعانون من ذبحة بزنتميatal الصدرية المخالفة للمعتاد. ليس هناك تجربة سريرية مع كارفيديلول في هؤلاء المرضى، على الرغم من أن نشاط الكارفيديلول في حجب ألفا قد يمنع مثل هذه الأعراض. ومع ذلك، ينبغي اتخاذ الحذر في استعمال كارفيديلول للمرضى الذين يشتبه في وجود ذبحة البرزنتميatal لديهم.
- ينبغي إعطاء الكارفيديلول فقط إذا كانت كان التحسن المتوقع يفوق المخاطر المحتملة للمرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن مع ميل نحو التشنج القصبي والذين لم يعالجوه بواسطة الدواء عن طريق الفم أو الاستنشاق. يجب مراقبة المرضى عن كثب في المرحلة الأولى، وينبغي خفض معايرة كارفيديلول وجرعته في حالة التشنج القصبي.
- قد يخفى الكارفيديلول أعراض وعلامات هبوط سكر الدم الحاد. قد يحدث في بعض الأحيان ضعف في السيطرة على ضبط السكري في المرضى الذين يعانون من مرض السكري وفشل القلب في اتصال مع استخدام كارفيديلول. ولذلك، يطلب الرصد الدقيق لمرضى السكري الذين يتلقون كارفيديلول عن طريق قياسات السكر في الدم العادمة، وخصوصاً خلال معايرة الجرعة، وتعديل جرعة الأدوية المضادة لمرض السكري عند الضرورة. وينبغي أيضاً مراقبة مستويات السكر في الدم عن كثب بعد فترة طويلة من الصيام. قد يشتد التأثير الخافض لسكر الدم للأنسولين والأدوية المضادة للسكري الفموية.
- قد يخفى الكارفيديلول ميزات (أعراض وعلامات) الانسمام الدرقي.
- قد يسبب كارفيديلول بطء القلب. إذا كان هناك انخفاض في معدل النبض إلى أقل من 55 نبضة في الدقيقة الواحدة، وحدثت الأعراض المصاحبة مع بطء القلب، ينبغي خفض جرعة كارفيديلول.
- يجب نصح الأشخاص الذين يستعملون العدسات اللاصقة باحتمالية انخفاض إفراز السائل الدمعي.
- يجب توخي الحذر في استعمال كارفيديلول للمرضى الذين لديهم تاريخ من تفاعلات فرط الحساسية الخطيرة والذين يخضعون لعلاج إزالة التحسس لأن حاسرات بيتا قد يزيد كل من الحساسية تجاه الموارد المسببة للحساسية وخطورة التفاعلات التحسسية.
- يجب الحذر عند وصف حاسرات بيتا لمرضى الصدفية لأن ردود فعل الجلد يمكن أن تتفاقم.
- يجب استخدام كارفيديلول بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية الدموية الخطيرة، لأن حاسرات بيتا قد تؤدي إلى تفاقم أعراض المرض. وينطبق الشيء نفسه أيضاً على أولئك الذين يعانون من متلازمة رينود، لأنه قد يكون هناك سورة أو تفاقم للأعراض.
- يجب مراقبة المرضى المعروفين بأئم مستقبلين ضعفاء لديبوروزوكين عن كثب عند بدء العلاج.
- بما أنه هناك تجربة سريرية محدودة، لا ينبغي أن يعطى كارفيديلول للمرضى الذين يعانون من فرط ضغط الدم اللا مستقر أو الثنائي، الانتصاعي وأمراض القلب التهابية الحادة، الديناميكية الدموية ذات الصلة بانسداد صمامات القلب أو سبل التدفق، المرحلة النهاية المرض الشرايين الخطيرة، والعلاج المتزامن مع شادات مستقبلات a2 أو مناهضات مستقبلات a1.
- في المرضى الذين يعانون من ورم القوام، يجب أن يبدأ العلاج الأولى مع حاسرات ألفا قبل استخدام أي حاسرات بيتا. على الرغم من أن كارفيديلول يمارس الحصار على مستقبلات ألفا وبيتا ليس هناك خبرة كافية في هذا المرض، ولذلك ينبغي اتخاذ الحذر عند هؤلاء المرضى.
- بسبب الفعل السليبي موجه التوصيل، ينبغي إعطاء كارفيديلول بحذر للمرضى الذين يعانون من حصار القلب من الدرجة الأولى.
- حاسرات بيتا تقلل من خطر الانظمية القلبية عند التخدير، ولكن خطر هبوط ضغط الدم قد تزيد أيضاً. ولذا ينبغي مراقبة الحذر مع استخدام بعض الأدوية المخدرة.
- كما هو الحال مع غيرها من حاسرات بيتا، لا ينبغي إيقاف كارفيديلول فجأة. هنا ينطبق بشكل خاص على المرضى الذين يعانون من الأمراض الاقفارية القلبية. يجب إيقاف العلاج بكارفيديلول تدريجياً خلال أسبوعين، على سبيل المثال، عن طريق تحفيض الجرعة اليومية إلى النصف كل ثلاثة أيام. إذا لزم الأمر، في الوقت نفسه ينبغي البدء بالعلاج البديل لمنع تفاقم الذبحة الصدرية.

- يحتوي كارفيديلول مونوهيدرات اللاكتوز والسكروز. لا ينبغي للمرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الجلاكتوز، عدم تحمل الفركتوز عوز اللاكتوز أو سوء امتصاص الغلوكوز الجلاكتوز، عوز السكاروز والإيزومالتوز تناول هذا الدواء.
- هذا المنتج الدوائي له تأثير طفيف على القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

#### الحمل:

لا توجد بيانات كافية عن استخدام كارفيديلول في النساء الحوامل. هناك زيادة في خطر حدوث مضاعفات قلبية ورئوية في حديثي الولادة في فترة ما بعد الولادة. لا ينبغي استخدام كارفيديلول خلال فترة الحمل إلا عند الضرورة بشكل واضح، أي إذا كانت الفائدة المحتملة للأم مت فوق المخاطر المحتملة على الجنين والوليد. يجب إيقاف العلاج قبل يومين إلى ثلاثة أيام من الولادة المتوقعة. إذا كان هذا ليس ممكناً، يجب مراقبة الوليد خلال اليومين أو ثلاثة أيام الأولى من حياته.

#### الارضاع:

يفرز كارفيديلول ومستقبلاته في حليب الثدي، وبالتالي يجب على الأمهات اللواتي يتلقين الكارفيديلول الامتناع عن الإرضاع.

#### النذاخلات الدوائية:

مضادات الانظمية القلبية: كما هو الحال مع غيره من حاصلات بيتا، ينبغي مراقبة تخطيط القلب الكهربائي وضغط الدم عن كثب عند الاستخدام المتزامن لحاصلات قناء الكالسيوم من صنف الفيراباميل والديليتازيم بسبب خطر اضطراب توصيل AV أو خطر فشل القلب (تأثير تازري). وينبغي أن يتم المراقبة الوثيقة في حال المشاركة الكارفيديلول مع أميدارون (عن طريق الفم) أو الصنف الأول من مضادات الانظمية القلبية. وقد تم الإبلاغ عن بطء القلب، توقف القلب، والرجلان البطني بعد فترة وجيزة من بدء العلاج بحاصلات بيتا في المرضى الذين يتلقون الأميدارون. هناك خطر فشل القلب في حالة العلاج الوريدي المتزامن مع مضادات الانظمية القلبية من الصنف Ia وIC. وينبغي تجنب العلاج الوريدي المتزامن.

العلاج المتزامن مع ريزيربين، غوانثيدين، ميشيل دوبا، غوانفازين ومثبطات مونوكسيدياز (باستثناء مثبطات MAO-B): يمكن أن يؤدي إلى انخفاض إضافي في سرعة القلب وانخفاض ضغط الدم، ينصح مراقبة العلامات الحيوية.

ثنائي هيدرو البيردين: إن إعطاء ثائي هيدروالبيردين وكارفيديلول ينبغي أن يتم تحت إشراف دقيق لأنه تم الإبلاغ عن فشل القلب وهبوط شديد في ضغط الدم.

النترات: تزيد من تأثيرات هبوط ضغط الدم.

الغlikوكوريدات القلبية: يوصى مراقبة تركيز الديجوكسين في البلازما عند بدء العلاج، وقف أو تعديل الجرعة مع كارفيديلول. ينبغي إعطاء الكارفيديلول بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور القلب المزمن بالتزامن مع الديجيتال. ينبغي الحذر عند إعطاء كارفيديلول لأن كلاهما على حد سواء يطيل من زمن توصيل AV.

الأدوية الأخرى الخاضة للضغط: قد يزيد الكارفيديلول من آثار خفضات الضغط الأخرى المتناولة بشكل متزامن (مثلاً مضاهنات مستقبلات α1) والأدوية مع ردود الفعل السلبية الخاضة للضغط مثل الباربيتورات، الفينوتيازين، ومضادات الاكتتاب ثلاثة الحلقات، موسعات الأوعية والكحول.

السيكلوبورين: نظراً لتنوع الأفراد الواسع في متطلبات تعديل الجرعة، فمن المستحسن أن يتم رصد تركيز السيكلوبورين عن كثب بعد بدء العلاج بكارفيديلول وتعديل جرعة السيكلوبورين حسب الحاجة.

مضادات السكري ومنها الانسولين: يمكن أن يزداد التأثير الخاض للسكري للانسولين والأدوية المضادة للسكري الفموية. قد يخفى علامات هبوط السكر. يجب المراقبة الدورية لمستوى السكر في الدم عند مرضى السكري.

الكلونيدين: في حالة سحب كل من كارفيديلول والكلونيدين، يجب سحب كارفيديلول قبل عدة أيام من السحب التدريجي للكلونيدين.

التخدير الاستنشاقى: ينصح الحذر في حالة من التخدير بسبب الفعل ألتازري، المقوى للتقاس العضلي السلي والتأثير الخاض للضغط من كارفيديلول وبعض الأدوية المخدرة.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الاستروجينات والستيروئيدات القشرية: ينخفض التأثير الخاض للضغط لكارفيديلول بسبب احتباس الماء والصوديوم.

الأدوية المحفزة أو المثبطة لإنزيمات السيستوكروم P450: يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون الأدوية التي تحفز (مثل ريفامبيسين والباربيتورات) أو تثبط (على سبيل المثال سيمييتيدين، كيتوكنازول، فلوكستين، هالوبيردين، فيراباميل، ايرثرامايسين) إنزيمات السيستوكروم P450 عن كثب خلال فترة العلاج المتزامن مع كارفيديلول لأن تكسر كارفيديلول يتناقض مع العوامل الاولية ويزداد مع مثبطات الإنزيم. يجب استخدام السيمييتيدين فقط بحذر لأن تركيز الكارفيديلول قد يزداد.

محاكيات الودي مع محاكاة مستقبلات الفا وبيتا: خطر فرط ضغط الدم وبطء القلب المفرط.

الإرغوتامين: زيادة تضيق الأوعية.

الحاصلات العضلية العصبية: زيادة التأثير الحاصر العضلي العصبي.

#### الآثار غير المرغوب بها:

شائعة جداً: دوخة، صداع، فشل القلب، هبوط ضغط الدم، والوهن (التعب).

شائعة: التهاب القصبات ، التهاب الرئة ، عدوى الجهاز التنفسى العلوي ، التهاب المسالك البولية ، فقر الدم ، زيادة الوزن ، فرط كولستيول الدم اعتلال ضبط سكر الدم (فرط سكر الدم، هبوط سكر الدم) في المرضى الذين يعانون من مرض السكري الموجودة مسبقاً ، الاكتتاب ، المزاج المكتئب ، الاعتلال البصري ، نقصان التدمع ( جفاف العين )

، تحيّج العين ، بطء القلب ، وذمة ، وفرط حجم الدم ، تحميّل مفرط للسوائل ، هبوط ضغط الدم الانتصابي ، واضطرابات في الدورة الدموية المحيطية (الأطراف الباردة، وأمراض الأوعية الدموية المحيطية ، تناقص العرج المقطوع وظاهرة رينو) ، بحة في الصوت ، وذمة رئوية ، الريو في المرضي المؤهبين ، غثيان ، إسهال ، القيء ، عسر الهضم ، الم في البطن ، ألم في الأطراف ، فشل كلوي وشذوذات في وظيفة الكلي في المرضي الذين يعانون من مرض منتشر في الأوعية الدموية و / أو القصور الكلوي الكامن ، واضطرابات التبول ، ألم. الغير شائعة: اضطرابات النوم، الارتياب، قبل الغشى، الغشى، مذل، حصار أذيني بطيء، الذبحة الصدرية، ردود فعل جلدية (طفح تحسسي مثل، التهاب الجلد، الشرى، الحكة، الصدف والخراز المسطح المماثل للأفات الجلدية وزيادة التعرق)، ثعلبة، احتلال الانتصاب الوظيفي.

#### فرط الجرعة:

في حالة فرط الجرعة، قد يكون هناك هبوط شديد في ضغط الدم، بطء القلب، فشل القلب، توقف القلب وسكتة قلبية. العلاج: بالإضافة إلى المعالجة الداعمة، يجب مراقبة العوامل الحيوية وتصحيحها، إذا لزم الأمر، في ظل ظروف العناية المركزة. الكارفيديلول على الارتباط بالبروتين. وبالتالي، فإنه لا يمكن إطراحه عن طريق غسيل الكلي. في حالات فرط الجرعة الشديد مع أعراض الصدمة، يجب أن تستمر المعالجة الداعمة لفترة طويلة بما فيه الكفاية.

#### التعبئة:

- 1- عبوة تحتوي على 20 مضغوطة كارفيديلول 3.125 ملنسة بالفيلم.
- 2- عبوة تحتوي على 20 مضغوطة كارفيديلول 6.25 ملنسة بالفيلم.
- 3- عبوة تحتوي على 20 مضغوطة كارفيديلول 12.5 ملنسة بالفيلم.
- 4- عبوة تحتوي على 20 مضغوطة كارفيديلول 25 ملنسة بالفيلم.
- 5- عبوة تحتوي على 50 مضغوطة كارفيديلول 3.125 ملنسة بالفيلم.
- 6- عبوة تحتوي على 50 مضغوطة كارفيديلول 6.25 ملنسة بالفيلم.
- 7- عبوة تحتوي على 50 مضغوطة كارفيديلول 12.5 ملنسة بالفيلم.
- 8- عبوة تحتوي على 50 مضغوطة كارفيديلول 25 ملنسة بالفيلم.

# **CARVEDILOL EMESSA**

## **Composition and excipients:**

- 1-Each F.C. tablet of Carvilo 3.125 contains: Carvedilol 3.125 mg.
- 2-Each F.C. tablet of Carvilo 6.25 contains: Carvedilol 6.25 mg.
- 3-Each F.C. tablet of Carvilo 12.5 contains: Carvedilol 12.5 mg.
- 4-Each F.C. tablet of Carvilo 25 contains: Carvedilol 25 mg.

## **Pharmacodynamic properties:**

Carvedilol is a vasodilatory non-selective beta-blocker, which reduces the peripheral vascular resistance by selective alpha 1- receptor blockade and suppresses the renin-angiotensin system through non-selective beta-blockade.

### **Pharmacokinetic properties:**

Absorption: Carvedilol is rapidly absorbed after oral administration. In healthy subjects, maximum serum concentration is achieved approximately 1 hour after administration. The absolute bioavailability of carvedilol in humans is approximately 25%.

Distribution: The plasma protein binding is about 98 to 99%.

Metabolism: Carvedilol is extensively metabolized in the liver to several metabolites, which are excreted primarily in bile.

Elimination: The average half-life of elimination of carvedilol is approximately 6 hours. Elimination is mainly via the bile, and excretion mainly via the faeces. A minor part is eliminated renally in the form of various metabolites.

## **Indications:**

- Essential hypertension
- Chronic stable angina pectoris
- Adjunctive treatment of moderate to severe stable chronic heart failure

## **Posology and method of administration:**

### 1. Essential Hypertension:

- Carvedilol may be used for the treatment of hypertension alone or in combination with other antihypertensive, especially thiazide diuretics.
- Once daily dosing is recommended, however the recommended maximum single dose is 25 mg and the recommended maximum daily dose is 50 mg.
- Adults: The recommended initial dose is 12.5 mg once a day for the first two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg/day.
- If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely.
- Elderly: The recommended initial dose in hypertension is 12.5 mg once a day, which may also be sufficient for continued treatment. However, if the therapeutic response is inadequate at this dose, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely.

### 2. Chronic stable angina pectoris:

- A twice-daily regimen is recommended.
- Adults: The recommended initial dosage is 12.5 mg twice a day for the first two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg twice a day. If necessary, the dose may be further increased gradually at intervals of two weeks or more rarely to the recommended maximum dose of 100 mg a day divided into two doses (twice daily).
- Elderly: The recommended initial dose is 12.5 mg twice daily for two days. Thereafter, the treatment is continued at the dose 25 mg twice daily, which is the recommended maximum daily dose.

### 3. Heart Failure:

- Carvedilol is given in moderate to severe heart failure in addition to conventional basic therapy with diuretics, ACE inhibitors, digitalis, and/or vasodilators. The patient should be clinically stable (no change in NYHA-class, no hospitalisation due to heart failure) and the basic therapy must be stabilized for at least 4 weeks prior to treatment. Additionally the patient should have a reduced left ventricular ejection fraction and heart rate should be > 50 bpm and systolic blood pressure > 85 mm Hg.
- The initial dose is 3.125 mg twice a day for two weeks. If this dose is tolerated, the dose may be increased slowly with intervals of not less than two weeks up to 6.25 mg twice a day, then up to 12.5 mg twice a day and finally up to 25 mg twice a day. The dosage should be increased to the highest tolerable level.
- The recommended maximum dosage is 25 mg twice a day for patients with a body weight of less than 85 kg, and 50 mg twice a day for patients with a body weight above 85 kg, provided that the heart failure is not severe.
- A dose increase to 50 mg twice daily should be performed carefully under close medical supervision of the patient.
- Transient worsening of symptoms of heart failure may occur at the beginning of treatment or due to a dose increase, especially in patients with severe heart failure and/or under high dose diuretic treatment. This does usually not call for discontinuation of treatment, but dose should not be increased.
- The patient should be monitored by a physician cardiologist for two hours after starting treatment or increasing the dose.
- Before each dose increase, an examination should be performed for potential symptoms of worsening heart failure or for symptoms of excessive vasodilatation (e.g. renal function, body weight, blood pressure, heart rate and rhythm).
- If bradycardia appears or in case of lengthening of AV conduction, the level of digoxin should first be monitored. Occasionally it may be necessary to reduce the carvedilol dose or temporarily discontinue treatment altogether. Even in these cases, carvedilol dose titration can often be successfully continued.
- Renal function, thrombocytes and glucose should be monitored regularly during dose titration. However, after dose titration the frequency of monitoring can be reduced.
- If carvedilol has been withdrawn for more than two weeks, the therapy should be reinitiated with 3.125 mg twice a day and increased gradually according to the above recommendations.
- Elderly: Elderly patients may be more susceptible to the effects of carvedilol and should be monitored more carefully.

Children and adolescents (< 18 years): Carvedilol is not recommended for the use in children below 18 years of age.

Moderate hepatic dysfunction: Dose adjustment may be required.

Renal insufficiency: Dosage must be determined for each patient individually, but according to pharmacokinetic parameters, there is no evidence that dose adjustment of carvedilol in patients with renal impairment is necessary.

Methods of administration: It is recommended that heart failure patients take their carvedilol medication with food to allow the absorption to be slower and the risk of orthostatic hypotension to be reduced.

### **Contraindications:**

- Hypersensitivity to the carvedilol or to any of the excipients of the preparation.
- Heart failure belonging to NYHA Class IV of the heart failure classification with marked fluid retention or overload requiring intravenous inotropic treatment.
- Chronic obstructive pulmonary disease with bronchial obstruction.
- Clinically significant hepatic dysfunction.
- Bronchial asthma.
- AV block, degree II or III (unless a permanent pacemaker is in place).
- Severe bradycardia (<50 bpm).
- Sick sinus syndrome (incl. sino-atrial block).

- Cardiogenic shock.
- Severe hypotension (systolic blood pressure below 85 mmHg).
- Prinzmetal's angina.
- Untreated phaeochromocytoma.
- Metabolic acidosis.
- Severe peripheral arterial circulatory disturbances.
- Concomitant intravenous treatment with verapamil or diltiazem.

#### **Warnings and precautions:**

- In chronic heart failure patients, carvedilol should be administered principally in addition to diuretics, ACE inhibitors, digitalis and/or vasodilators. Initiation of therapy should be under the supervision of a hospital physician. Therapy should only be initiated, if the patient is stabilized on conventional basic therapy for at least 4 weeks. Patients with severe heart failure, salt and volume depletion, elderly or patients with low basic blood pressure should be monitored for approximately 2 hours after the first dose or after dose increase as hypotension may occur. Hypotension due to excessive vasodilatation is initially treated by reducing the dose of the diuretic. If symptoms still persist, the dose of any ACE inhibitor may be reduced. At the start of therapy or during up-titration of Carvedilol worsening of heart failure or fluid retention may occur. In these cases, the dose of diuretic should be increased. However, sometimes it will be necessary to reduce or withdraw Carvedilol medication. The carvedilol dose should not be increased before symptoms due to the worsening of heart failure or hypotension due to vasodilatation are under control.
- The withdrawal of carvedilol should be done gradually.
- Reversible deterioration of renal function has been observed during carvedilol therapy in heart failure patients with low blood pressure (systolic < 100 mm Hg), ischaemic heart disease and generalized atherosclerosis, and/or underlying renal insufficiency. In heart failure patients with these risk factors, renal function should be monitored during dose titration of carvedilol. If significant worsening of renal function occurs, the carvedilol dose must be reduced or therapy must be discontinued.
- Agents with non-selective beta-blocking activity may provoke chest pain in patients with Prinzmetal's variant angina. There is no clinical experience with carvedilol in these patients, although the alpha-blocking activity of carvedilol may prevent such symptoms. However, caution should be taken in the administration of carvedilol to patients suspected of having Prinzmetal's variant angina.
- Patients with a chronic obstructive pulmonary disease with a tendency towards bronchospasms who are not treated with oral or inhalation medicine should only be given carvedilol if the expected improvement outweighs the possible risk. Patients should be monitored closely in the initial phase, and titration of carvedilol and carvedilol dose should be reduced in case of bronchospasms.
- Carvedilol may mask symptoms and signs of acute hypoglycaemia. Impaired blood glucose control may occasionally occur in patients with diabetes mellitus and heart failure in connection with the use of carvedilol. Therefore, close monitoring of diabetic patients receiving carvedilol is required by means of regular blood glucose measurements, especially during dose titration, and adjustment of antidiabetic medication as necessary. Blood glucose levels should also be closely monitored after a longer period of fasting. The blood sugar-lowering effect of insulin and oral diabetic medicines may be intensified.
- Carvedilol may mask features (symptoms and signs) of thyrotoxicosis.
- Carvedilol may cause bradycardia. If there is a decrease in pulse rate to less than 55 beats per minute, and symptoms associated with bradycardia occur, the carvedilol dose should be reduced.
- Persons wearing contact lenses should be advised of a possible reduction of the secretion of lacrimal fluid.

- Care should be taken in administering carvedilol to patients with a history of serious hypersensitivity reactions and in those undergoing desensitization therapy as beta-blockers may increase both the sensitivity towards allergens and the seriousness of anaphylactic reactions.
- Cautions should be exercised when prescribing beta-blockers to patients with psoriasis since skin reactions may be aggravated.
- Carvedilol should be used with caution in patients with peripheral vascular diseases, as beta-blockers may aggravate symptoms of the disease. The same also applies to those with Raynaud's syndrome, as there may be exacerbation or aggravation of symptoms.
- Patients, who are known as poor metabolizers of debrisoquine, should be closely monitored during initiation of therapy.
- Since there is limited clinical experience, carvedilol should not be administered in patients with labile or secondary hypertension, orthostatic, acute inflammatory heart disease, hemodynamic relevant obstruction of heart valves or outflow tract, end-stage peripheral arterial disease, concomitant treatment with  $\alpha$ 1-receptor antagonist or  $\alpha$ 2-receptor agonist.
- In patients with phaeochromocytoma, an initial treatment with alpha-blockers should be started before using any beta-blocker. Although carvedilol exercises alpha and beta blockade there is not sufficient experience in this disease, therefore caution should be advised in these patients.
- Because of its negative dromotropic action, carvedilol should be given with caution to patients with first-degree heart block.
- Beta-blockers reduce the risk of arrhythmias at anaesthesia, however the risk of hypotension may be increased as well. Caution should therefore be observed with the use of certain anaesthetic medicines.
- As with other beta-blockers, carvedilol should not be discontinued abruptly. This applies in particular to patients with ischaemic heart disease. Carvedilol therapy must be discontinued gradually within two weeks, e.g. by reducing the daily dose to half every three days. If necessary, at the same time replacement therapy should be initiated to prevent exacerbation of angina pectoris.
- Carvedilol contains lactose monohydrate and sucrose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, fructose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption, sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.
- This medicinal product has minor influence on the ability to drive and use machines.

### **Pregnancy:**

There are no adequate data from the use of carvedilol in pregnant women. There is an increased risk of cardiac and pulmonary complications in the neonate in the postnatal period. Carvedilol should not be used during pregnancy unless clearly necessary, that is if the potential benefit for the mother outweighs the potential risk for the fetus/neonate. The treatment should be stopped 2–3 days before expected birth. If this is not possible, the newborn has to be monitored for the first 2–3 days of life.

### **Lactation:**

Carvedilol and its metabolites are excreted in breast milk and, therefore, mothers receiving carvedilol should not breast-feed.

### **Drug Interaction:**

Antiarrhythmics: As with other beta-blockers, ECG and blood pressure should be monitored closely when concomitantly administering calcium-channel-blockers of the verapamil and diltiazem type due to the risk of AV conduction disorder or risk of cardiac failure (synergetic effect). Close monitoring should be done in case of co-administration of carvedilol, and amiodarone therapy (oral) or class I antiarrhythmics. Bradycardia, cardiac arrest, and ventricular fibrillation have been reported shortly after initiation of beta-blocker treatment in patients receiving

amiodarone. There is a risk of cardiac failure in case of class Ia or Ic antiarrhythmics concomitant intravenous therapy. Intravenous co-administration should be avoided.

Concomitant treatment with reserpine, guanethidine, methyldopa, guanfacine and monoamine oxidase inhibitors (exception MAO-B inhibitors): can lead to additional decrease in heart rate and hypotension, monitoring of vital signs is recommended.

Dihydropyridines: The administration of dihydropyridines and carvedilol should be done under close supervision as heart failure and severe hypotension have been reported.

Nitrates: Increased hypotensive effects.

Cardiac glycosides: Monitoring of plasma digoxin concentrations is recommended when initiating, discontinuing or adjusting treatment with carvedilol. In patients with chronic heart failure treated with digitalis, carvedilol should be given with caution, as digitalis and carvedilol both lengthen the AV conduction time.

Other antihypertensive medicines: Carvedilol may potentiate the effects of other concomitantly administered antihypertensives (e.g.  $\alpha$ 1-receptor antagonists) and medicines with antihypertensive adverse reactions such as barbiturates, phenothiazines, tricyclic antidepressants, vasodilating agents and alcohol.

Cyclosporin: Due to wide interindividual variability in the dose adjustments required, it is recommended that cyclosporine concentrations be monitored closely after initiation of carvedilol therapy and that the dose of cyclosporine be adjusted as appropriate.

Antidiabetics including insulin: The blood sugar-lowering effect of insulin and oral diabetic medicines may be intensified. Symptoms of hypoglycemia may be masked. In diabetic patients regular monitoring of blood glucose levels is necessary.

Clonidine: In case of withdrawal of both carvedilol and clonidine, carvedilol should be withdrawn several days before the stepwise withdrawal of clonidine.

Inhalational anesthetics: Caution is advised in case of anaesthesia due to synergistic, negative inotrope and hypotensive effect of carvedilol and certain anaesthetics.

NSAIDs, estrogens and corticosteroids: The antihypertensive effect of carvedilol is decreased due to water and sodium retention.

Medicines inducing or inhibiting cytochrome P450 enzymes: Patients receiving medicines that induce (e.g. rifampicin and barbiturates) or inhibit (e.g. cimetidine, ketoconazole, fluoxetine, haloperidol, verapamil, erythromycin) cytochrome P450 enzymes have to be monitored closely during concomitant treatment with carvedilol as serum carvedilol concentrations may be reduced by the first agents and increased by the enzyme inhibitors. Cimetidine should be administered only with caution concomitantly as effects of carvedilol may be increased.

Sympathomimetics with alpha-mimetic and beta-mimetic effects: Risk of hypertension and excessive bradycardia.

Ergotamine: Vasoconstriction increased.

Neuromuscular blocking agents: Increased neuromuscular block.

### **Undesirable effects:**

Very common: Dizziness, headache, Cardiac failure, Hypotension, Asthenia (fatigue).

Common: Bronchitis, pneumonia, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, Anaemia, Weight increase, hypercholesterolaemia, impaired blood glucose control (hyperglycaemia, hypoglycaemia) in patients with pre-existing diabetes, Depression, depressed mood, Visual impairment, lacrimation decreased (dry eye), eye irritation, Bradycardia, oedema, hypervolaemia, fluid overload, Orthostatic hypotension, disturbances of peripheral circulation (cold extremities, peripheral vascular disease, exacerbation of intermittent claudication and Reynaud's phenomenon), Dyspnoea, pulmonary oedema, asthma in predisposed patients, Nausea, diarrhoea, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, Pain in extremities, Renal failure and renal function abnormalities in patients with diffuse vascular disease and/or underlying renal insufficiency, micturition disorders, Pain.

Uncommon: Sleep disorders, confusion, Presyncope, syncope, paraesthesia, Atrioventricular block, angina pectoris, Skin reactions (e.g. allergic exanthema, dermatitis, urticaria, pruritus, psoriatic and lichen planus like skin lesions and increased sweating), alopecia, Erectile dysfunction.

**Overdose:**

In the event of overdose, there may be severe hypotension, bradycardia, heart failure, cardiogenic shock and cardiac arrest.

Treatment: In addition to general supportive treatment, the vital parameters must be monitored and corrected, if necessary, under intensive care conditions.

Carvedilol is highly protein-bound. Therefore, it cannot be eliminated by dialysis.

In cases of severe overdose with symptoms of shock, supportive treatment must be continued for a sufficiently long period.

**How supplied:**

- 1-A pack containing 20 F.C. tablets of Carvilo 3.125.
- 2-A pack containing 20 F.C. tablets of Carvilo 6.25.
- 3-A pack containing 20 F.C. tablets of Carvilo 12.5.
- 4-A pack containing 20 F.C. tablets of Carvilo 25.
- 5-A pack containing 50 F.C. tablets of Carvilo 3.125.
- 6-A pack containing 50 F.C. tablets of Carvilo 6.25.
- 7-A pack containing 50 F.C. tablets of Carvilo 12.5.
- 8-A pack containing 50 F.C. tablets of Carvilo 25.