KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLOXER 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 mg nebivolol'e eşdeğer 5.45 mg nebivolol hidroklorür içerir

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 85.96 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzü çentikli, yaklaşık 9 mm çapında beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlan

Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

Kronik Kalp Yetmezliği (KKY)

70 yaş ve üzerindeki hastalarda standart tedavilere ilave olarak stabil, hafif ve orta kronik kalp yetmezliği tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

Yetişkinler

Doz günde bir tabletdir (5 mg). Tercihen her zaman günün aynı saatinde alınmalıdır.

Kan basıncını düşürücü etkisi tedavinin 1 -2 haftasından sonra ortaya çıkmaya başlar.

Bazen, optimal etkiye ancak 4 hafta sonra erişilebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyonu

Beta-blokörler tek başlarına veya diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılabilirler. Bu güne kadar, aditif bir antihipertansif etki BLOXER, hidroklorotiyazid 12.5-25 mg ile kombine edildiğinde gözlenmiştir.

Kronik kalp yetmezliği (KKY)

Stabil kronik kalp yetmezliği tedavisi, dozun dereceli titrasyonu ile başlar ve en uygun bireysel idame dozuna ulaşılıncaya kadar devam edilir.

Hastalarda, son 6 hafta içerisinde akut yetmezlik geçirmeyen stabil kronik kalp yetmezliği olması gereklidir. Tedaviyi uygulayan hekimin, kronik kalp yetmezliği tedavisinde deneyimli bir hekim olması önerilmektedir.

Diüretikler ve/veya digoksin ve/veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri gibi kardiyovasküler ilaç tedavisi gören hastalarda, BLOXER ile tedaviye başlamadan önceki iki hafta boyunca bu ilaç dozlarının stabilize edilmesi gerekmektedir.

Başlangıç titrasyonu, hasta toleransına bağlı olarak aşağıdaki basamaklara göre 1-2 haftalık aralıklarla yapılmalıdır:

Günde bir kez alınan 1.25 mg nebivolol önce günde bir kez 2.5 mg'a, sonra günde bir kez 5 mg'a ve daha sonra günde bir kez 10 mg'a yükseltilir.

Tavsiye edilen en yüksek doz günde bir kez 10 mg nebivololdür.

Hastanın klinik durumunun stabil kalmasını sağlamak için (özellikle kan basıncı, kalp hızı, iletim bozuklukları ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesine dair gözlenecek belirtiler açısından), tedavinin başlatılması ve sonraki doz artışlarının en az 2 saatlik bir süreçte, deneyimli bir hekimin gözetimi altında yapılması gereklidir.

Advers olay oluşumu, tüm hastaların önerilen maksimum doz ile tedavi edilmesini önleyebilir. Gerekli olduğu takdirde, ulaşılan doz kademeli olarak da azaltılabilir ve uygun şekilde yeniden uygulanabilir.

Titrasyon fazı sırasında kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ya da intolerans gelişmesi durumunda, ilk olarak nebivolol dozunun azaltılması ya da gerekli olduğu takdirde, tedavinin hemen kesilmesi önerilmektedir (şiddetli hipotansiyon, akut pulmoner ödem ile birlikte kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, kardiyojenik şok, semptomatik bradikardi ya da AV blok).

Stabil kronik kalp yetmezliğinin nebivolol ile tedavisi genellikle uzun vadeli bir tedavidir.

Nebivolol tedavisinin aniden kesilmemesi önerilmektedir çünkü bu, kalp yetmezliğinde geçici bir şiddetlenmeye neden olabilir. Eğer tedavinin sonlandırılması gerekli ise, doz haftalık olarak yarıya indirilmek suretiyle kademeli olarak azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

Tabletler yemeklerle birlikte, yeterli miktarda su ile yutularak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerektiğinde, günlük doz 5 mg'a artırılabilir.

Kronik kalp yetmezliğine sahip hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda maksimum tolere edilebilir doz düzenlemesi yapıldığında doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu ilacın kullanımına dair herhangi bir deneyim mevcut değildir (serum kreatinin ≥ 250 µmol/L). Bu nedenle, bu hastalarda nebivolol kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozuk hastalardaki veriler kısıtlıdır. Dolayısıyla bu hastalarda BLOXER kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hipertansif hastalar için önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. Ancak, 75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin sınırlı veri bulunduğundan, bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, maksimum tolere edilebilir doz düzenlemesi yapıldıktan sonra doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- BLOXER'in etkin maddesine veya içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğunda.
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya IV inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği durumlarında

İlave olarak, diğer beta blokörlerde olduğu gibi BLOXER aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu
- İkinci ve üçüncü derecede kalp bloğu (pacemaker olmadan)
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olanlarda

- Tedavi edilmemiş feokromositoma
- Metabolik asidoz
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dakika).
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ayrıca Bkz. Bölüm 4.8.

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler beta-adrenerjik antagonistlere genel olarak uygulanır.

Anestezi

Beta blokajın sürdürülmesi indüksiyon ve intübasyon sırasındaki aritmi riskini azaltır. Eğer cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta-adrenerjik antagonistler en az 24 saat önce kesilmelidir.

Miyokard depresyonuna neden olan bazı anestetikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. İntravenöz atropin uygulamasına bağlı vagal reaksiyonlara karşı hasta korunmalıdır.

Kardiyovasküler

Genel olarak, beta-adrenerjik antagonistler tedavi altında olmayan konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda, durumları stabilize oluncaya kadar kullanılmamalıdır. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonist tedavisi yavaş yavaş (örn. 1-2 haftadan uzun) kesilmelidir. Gerekirse, angina pektoris alevlenmelerini önlemek amacıyla başka bir tedavi eş zamanlı olarak başlamalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler bradikardiye yol açabilirler: Eğer nabız hızı istirahatte 50-55 atım/dakika'nın altına düşerse ve/veya hasta bradikardi izlenimi veren semptomlar yaşarsa dozaj azaltılmalıdır.

Beta-antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermittent kladikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;
- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı;
- Alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonundan dolayı Prinzmetal anginası olan hastalarda: beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını arttırabilir ve süresini uzatabilirler.

Nebivololün genellikle, verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri, sınıf I anti-aritmik ilaçlar ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanılması önerilmemektedir; ayrıntılar için lütfen Bölüm 4.5'e bakınız.

Metabolik/Endokrinolojik

BLOXER diyabetik hastalarda glukoz düzeylerini etkilemez. Ancak, nebivolol hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpitasyon) maskeleyebileceğinden, şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler hipertiroidizmde taşikardik semptomları maskeleyebilir. İlacın ani kesilmesi semptomları şiddetlendirebilir.

Solunum

Kronik obstrüktif pulmoner bozukluğu olan hastalarda, havayollarındaki konstriksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

Geçmişinde psoriazis hikayesi olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatli değerlendirildikten sonra kullanmalıdırlar.

Beta-adrenerjik antagonistler, alerjenlere duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini artırabilir.

Nebivolol ile kronik kalp yetmezliği tedavisine başlanması, hastaların düzenli olarak gözlem altında tutulmasını gerektirmektedir. Pozoloji ve uygulama şekli için lütfen Bölüm 4.2'ye bakınız. Kesin olarak belirtilmediği takdirde, tedavi aniden sonlandırılmamalıdır. İlave bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadiren görülen galaktoz intoleransı, Lapp- laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi kalıtımsal problemleri bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Aşağıdaki etkileşimler beta-adrenerjik antagonistler ile genellikle rastlanan etkileşimlerdir:

Birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar:

Sınıf l anti-aritmikler (kinidin, hidrokinidin, sibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): Atriyoventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir ve negatif inotropik etki artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri: Kontraktilite ve atriyoventriküler iletim üzerinde olumsuz etki. (β-bloker tedavisi gören hastalara yapılan intravenöz verapamil

uygulaması şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler blok gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Merkezi etkili antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanımı kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon gibi merkezi sempatik tonusta meydana gelecek bir azalma ile kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4). İlacın aniden kesilmesi, özellikle de beta-bloker tedavisinin kesilmesinden önce gerçekleştiriliyorsa "rebound hipertansiyon" riskini arttırabilir.

Birlikte uygulanması dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Sınıf III anti-aritmik ilaçlar (Amiodaron): Atriyoventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir.

Anestezikler - uçucu halojenler: Beta-adrenerjik antagonistlerin anesteziklerle birlikte kullanılması refleks taşikardi ve hipotansiyon riskini arttırır (bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın BLOXER kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivololün glukoz düzeyim etkilememesine rağmen, eş zamanlı kullanım belirli hipoglisemi semptomlarını gizleyebilir (çarpıntı, taşikardi).

Birlikte kullanılabilecek kombinasyonlar:

Dijitalis glikozitleri: Eş zamanlı kullanımı atriyoventriküler iletim süresini artırabilir. Nebivolol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar, etkileşime dair herhangi klinik bir kanıt ortaya koymamıştır. Nebivolol digoksinin kinetiğini etkilemez.

Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri (amlodipin, felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): Eşzamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskini artırabileceği göz ardı edilmemelidir.

Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklikler, barbitüratlar ve fenotiazinler): Eşzamanlı kullanım beta-blokörlerin hipotansif etkisini arttırabilir (ilave etki).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): Nebivololün kan basıncını düşürücü etkisi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Sempatomimetik ajanlar: Eşzamanlı kullanım, beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini yok edebilir. Beta-adrenerjik ajanlar, hem alfa- hem de beta-adrenerjik etkileri olan sempatomimetik ajanların alfa-adrenerjik aktivitesinin ortaya çıkmasına yol açabilir (hipertansiyon, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu riski).

Farmakokinetik etkileşimler:

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe edici maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eşzamanlı kullanım, aşırı bradikardi ve advers olay riskinde artışa eşlik eden plazma nebivolol düzeylerinin yükselmesine yol açabilir.

Simetidin ile nebivololün birlikte uygulanması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. Ranitidin ile birlikte uygulanması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. BLOXER'in yemeklerle, antasitlerin de yemekler arasında alınması koşuluyla iki uygulama beraber reçetelendirilebilir. Nebivololün nikardipin ile kombinasyonu, klinik etkilerini değiştirmeden, her iki ilacın plazma düzeylerini hafifçe artırmıştır. Birlikte alkol, furosemid veya hidroklorotiyazid uygulaması nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivolol varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer tedavi sırasında hamile kalınırsa, BLOXER kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

BLOXER'in gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Genel olarak beta-adrenoseptör blokörler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma yada erken doğum ile bağlantılı plasental perfüzyonu azaltır.

Fetus ve yenidoğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, $beta_1$-selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

BLOXER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer gerekli olduğu düşünülürse, uteroplasental kan akışı ve fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik yada fetus üzerine zararlı etkileri olması durumunda alternatif tedavi düşünülmelidir.

Yeni doğanlar yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar nebivolol'ün anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. Bu sebeple, emzirme döneminde BLOXER'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Fertilite üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BLOXER'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik çalışmalar BLOXER'in psikomotor fonksiyonu etkilemediğini göstermiştir. Ancak araç veya makina kullanırken bazen baş dönmesi ve yorgunluk hissinin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, Sistem Organ Sınıfına göre sıralanmış ve şu sıklık tanımları kullanılarak başlıklar altında toplanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila ≤ 1/100); seyrek (≥1/10000 ila ≤ 1/1000); çok seyrek (≤ 1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği için yan etkileri, hastalıkların patogenezlerinin farklılığından dolayı ayrı ayrı listelenmiştir.

<u>Hipertansiyon</u>

Rapor edilen, çoğu hafif veya orta şiddette olan yan etkiler, organ sistemi sınıfına göre ve sıklığa göre aşağıda verilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensivite

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Başağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz ile ilgili bozukluklar:

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın olmayan: Bradikardi, kalp yetmezliği, AV iletiminde yavaşlama/AV blok

Vasküler bozukluklar:

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermitant kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Ürogenital bozukluklar:

Yaygın olmayan: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Bu istenmeyen etkiler bazı beta-adrenerjik antagonistler için de bildirilmiştir: Halüsinasyonlar, psikozlar, konfüzyon, soğuk/siyanotik ekstremiteler, Raynaud fenomeni, göz kuruluğu ve praktolol-tipi okulo-mukokütanöz toksisite.

Kronik kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliği hastalarında görülen yan etkilerle ilgili veriler, nebivolol kullanan 1067 hasta ve plasebo kullanan 1061 hastanın yer aldığı bir plasebo-kontrollü klinik çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada, 449 nebivolol kullanan hasta (%42.1) ile 334 plasebo kullanan hastanın (%31.5) kıyaslandığı yan etkiler rapor edilmiştir. Nebivolol kullanan hastalarda en sık rapor edilen yan etkiler hastaların yaklaşık %11'inde görülen bradikardi ve baş dönmesidir. Plasebo kullanan hastalarda bu yan etkilerin görülme sıklığı sırasıyla %2 ve %7'dir.

Kronik kalp yetmezliği tedavisinde özel olarak anlamlı kabul edilen advers reaksiyonlar için (en azından ilaçla muhtemelen bağlantılı) aşağıdaki insidanslar bildirilmiştir:

Plasebo hastalannın %5.2'sine kıyasla, nebivolol hastalanmn %5.8'inde kalp yetmezliği şiddetlenmiştir.

Plasebo hastalarının %1.0'ına kıyasla, nebivolol hastalannın %2.Tinde postüral hipotansiyon bildirilmiştir.
Plasebo hastalannın %0.8'ine kıyasla, nebivolol hastalarının %1.6'sında ilaca karşı intolerans gelişmiştir.
Plasebo hastalarının %0.9'una kıyasla, nebivolol hastalarının %1.4'ünde birinci derece atriyoventriküler blok gelişmiştir.
Plasebo hastalarının %0.2'sine kıyasla, nebivolol hastalarının %1.0'ında alt ekstremite ödemi bildirilmiştir.

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
BLOXER'in doz aşımına ilişkin veri yoktur.
Semptomlar
Beta-blokörlerle aşırı doz semptomları şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.
Tedavi
Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Gastrointestinal kanalda hala bulunabilecek herhangi bir ilaç kalıntısının emilimi gastrik lavajla önlenmeli, aktive edilmiş kömür ve bir laksatif uygulanmalıdır. Suni solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin veya metilatropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok plazma/plazma substituentleri ve gerekli ise, katekolaminlerle tedavi edilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika veya dobutamin ile 2.5 µg/dakika doz ile başlanarak kaldırılabilir. Refraktör olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu da arzu edilen etkiyi oluşturamazsa intravenöz 50-100 u.g/kg glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu gerekirse 70 µg/kg/saat dozunda i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nebivolol selektif bir beta-blokördür.

ATCkodu:C07AB12

Nebivolol iki enantiomerin, SRRR-nebivolol (veya *d*-nebivolol) ile RSSS-nebivolol (veya / *l*-nebivolol), bir rasematıdır. Nebivolol iki farmakolojik aktiviteyi birleştirir:

- Kompetitif ve selektif bir beta-reseptör antagonistidir: Bu etki SRRR-enantiomerine (*d*-enantiomeri) bağlıdır.
- Büyük bir olasılıkla L-arjinin/nitrik oksit yolağı ile etkileşmeye bağlı hafif bir vazodilatör etkiye sahiptir.

Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları, istirahatte ve egzersiz sırasında, hem normotansiflerde hem de hipertansif hastalarda, kalp atım hızı ve kan basıncını düşürür. Antihipertansif etki kronik tedavi süresince sürdürülür.

Terapötik dozlarda, nebivololün alfa-adrenerjik antagonistik etkisi yoktur.

Hipertansif hastaların nebivolol ile akut ve kronik tedavisi sırasında sistemik vasküler rezistans azalır. Kalp hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisi korunur. Diğer beta1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinikle ilişkisi tam olarak tespit edilmemiştir.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotel disfonksiyonlu hastalarda azalan, (ACh) NO-aracılı Asetilkolin (ACh) in vasküler yanıtını arttırır.

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda bozukluk olan ya da olmayan (ortalama SVEF: %36 ± 12.3 Dağılım şu şekildedir: hastaların %56'sı SVEF %35'in altında, hastaların %25'in SVEF %35 ile %45 arası ve hastaların %19'u SVEF %45'in üzerinde), >70 (ortalama yaş 75.2), yaşındaki 2128 stabil kronik kalp yetmezliği hastasında, gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında, ortalama 20 aylık bir gözlem süresi sonunda, standart tedavinin başında verilen nebivolol, %14'lük nispi bir risk düşüşü ile birlikte (mutlak düşüş: %4.2), ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere (etkinlik için primer son nokta) bağlı hospitalizasyonların meydana gelme süresini anlamlı düzeyde uzatmıştır. Riskteki bu düşüş tedavinin 6. ayından sonra meydana gelmiştir ve tüm tedavi süresince devam etmiştir (medyan süre: 18 ay). Nebivololün etkisinin çalışma popülasyonunun yaş, cinsiyet ya da sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu değerlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki nebivololün faydası, plaseboya kıyasla istatiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (mutlak düşüş: %2.3). Nebivolol ile tedavi edilen hastalarda, ani ölüm vakalarında bir düşüş gözlenmiştir (%4.1 ve %6.6, %38 oranında bağıl azalma) Hayvanlar

üzerindeki in vitro ve in vivo çalışmalar, nebivololün intrinsik sempatomimetik aktivitesinin olmadığını göstermiştir.

Hayvanlar üzerindeki in vitro ve in vivo çalışmalar, farmakolojik dozlardaki nebivololün membran stabilize edici etkisinin olmadığını göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalar, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesini azaltması üzerine ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Nebivololün her iki enantiomeri de oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir. Nebivololün absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez; nebivolol yemeklerle veya aç karnına alınabilir.

Nebivololün oral biyoyararlanımı metabolizması hızlı olan kişilerde ortalama %12, yavaş olanlarda ise hemen hemen tamdır. Kararlı-durumda ve aynı doz düzeyinde, değişmemiş nebivololün doruk plazma konsantrasyonu, metabolizması hızlı olan kişilere oranla metabolizması yavaş olan kişilerde 23 kez daha yüksektir. Değişmemiş ilaç ve aktif metabolitler dikkate alındığında, doruk plazma konsantrasyonlanndaki fark 1.3 ila 1.4 kattır. Metabolizma hızlarındaki varyasyon nedeniyle BLOXER'in dozu her zaman hastanın bireysel gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır, dolayısıyla metabolizması yavaş olanlar daha düşük dozlara gereksinim duyabilirler. Plazma konsantrasyonları 1-30 mg arasında doz-bağımlıdır. Nebivololün farmakokinetiği yaş ile etkilenmez.

Dağılım:

Plazmada, her iki nebivolol enanatiomeri başlıca albumine bağlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma SRRR-nebivolol için %98.1, RSSS-nebivolol için ise %97.9'dur.

Biyotransformasyon:

Nebivolol, kısmen aktif hidroksi-metabolitleri olmak üzere ileri derecede metabolize edilir. Nebivolol alisiklik ve aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. N-dealkilasyon ile oluşan hidroksi metabolitlerine, glukoronidasyon ile glukuronitlerine dönüşür. Nebivololün aromatik hidroksilasyon ile metabolizması CYP2D6 bağımlı genetik oksidatif polimorfizm gösterir.

Eliminasyon:

Metabolizması hızlı olan kişilerde, nebivolol enantiomerlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 10 saattir. Metabolizması yavaş olanlarda ise, bunların yarı-ömürleri 3-5 kez daha uzundur. Metabolizması hızlı olan kişilerde, RSSS-enantiomerlerinin plazma düzeyleri

SRRR-enantiomerlerinden biraz daha fazladır. Metabolizması yavaş olanlarda bu fark daha büyüktür. Metabolizması hızlı olan kişilerde, her iki enantiomerin hidroksimetabolitlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 24 saattir ve metabolizması yavaş olan kişilerde bu süre iki kat daha uzundur.
Bireylerin çoğunda (hızlı metabolize ediciler) kararlı durum plazma düzeylerine, nebivolol ile 24 saat içinde, hidroksimetabolitleri ile ise bir kaç günde ulaşılır.
Uygulamadan bir hafta sonra, dozun %38'i idrarla, %48'i feçesle atılır. İdrarla değişmemiş nebivolol atılımı dozun %0.5'inden azdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Nebivolol doğrusal farmakokinetik gösterir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi veriler, genotoksite ve karsinojenik potensiyel konvansiyonel çalışmalara dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz Monohidrat
Krospovidon Tip A
Poloxamer 188
Povidon K 30
Mikrokristalin Sellüloz
Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
25ºC’nin altındaki sıcaklıklarda saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir yüzü şeffaf PVC/PE/PVDC, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı, 7 tabletlik bilisterler.

Her karton kutu 4 ve 12 blister içermektedir.

6.6- Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303

Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

235 / 16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ