

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEVİMOL® PLUS 5/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nebivolol HCl	5,45 mg (5 mg Nebivolol'e eşdeğer)
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	142,55 mg
Lesitin (soya (E322))	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, bir yüzünde 5/25 yazılı bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

NEVİMOL PLUS sabit doz kombinasyonu, nebivolol 5 mg ve hidroklorotiyazid 25 mg eş zamanlı verildiğinde kan basıncının yeterince kontrol edildiği hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

NEVİMOL PLUS, nebivolol 5 mg ve hidroklorotiyazid 25 mg eş zamanlı verildiğinde kan basıncının yeterince kontrol edildiğinin gösterildiği hastalarda endikedir.

Doz, tercihen günün aynı saatinde alınan bir tablettir (5 mg/25 mg).

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tablet, yemeklerle birlikte, yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

NEVİMOL PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, bu hastalarda NEVİMOL PLUS kullanılması kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda NEVİMOL PLUS'ın güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocuklar ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin sınırlı deneyim bulunduğundan, bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEVİMOL PLUS;

- Etkin maddelere ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Diğer sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlılık (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür).
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozukluğunda.
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk).
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ya da IV inotropik tedavi gerektiren kalp yetmezliği dekompanzasyon atağı.
- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu.
- İkinci ve üçüncü derece atriyoventriküler bloğu (Kalp pili olmadan).
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 bpm).
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg).
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları.
- Bronkospazm ve bronşial astım öyküsü.
- Tedavi edilmemiş feokromositoma.
- Metabolik asidoz.
- Dirençli hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi.

durumlarında kontrendikedir.

NEVİMOL PLUS lesitin (soya (E322)) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bileşenlerin her birine ait, aşağıda belirtilen tüm uyarılar, NEVİMOL PLUS sabit doz kombinasyonu için de geçerlidir (Bkz Bölüm 4.8.).

Nebivolol

Aşağıdaki uyarı ve önlemler genel olarak beta adrenerjik antagonistleri için geçerlidir.

- *Anestezi:* Beta blokajının sürdürülmesi induksiyon ve entübasyon sırasında aritmi riskini azaltır. Cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta adrenerjik antagonist en az 24 saat önce kesilmelidir.

Miyokard depresyonuna neden olan belli anesteziiklerle dikkatli kullanılmalıdır. Hasta vagal reaksiyonlardan intravenöz atropin uygulaması ile korunabilir.

- *Kardiyovasküler:* Genel olarak, beta adrenerjik antagonistler, tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında durumları sabit hale gelene kadar kullanılmamalıdır.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda beta adrenerjik antagonisti tedavisi 1-2 hafta içinde azaltılarak kesilmelidir. Anjina pectoris alevlenmesinin önlenmesi için gerektiğinde aynı zamanda yerine koyma tedavisi başlanmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler bradikardiye yol açabilir: Dinlenme halinde dakikadaki kalp atım sayısı 50-55 altına düşerse ve/veya hastada bradikardi benzeri semptomlar görülürse doz azaltılmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler aşağıdaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda (Raynaud hastalığı ya da sendromu, intermitant kladikasyon) bu bozukluklar alevlenebilir;
- Birinci derece atriyoventriküler bloğu olan hastalarda beta blokörler iletim süresini olumsuz etkilediğinden;
- Karşılanmamış alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonuna bağlı Prinzmetal anjinası olan hastalarda: Beta adrenerjik antagonistler anjinal atak sayı ve süresini artırabilir.

- 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:* Nebivolol diyabetik hastalarda glukoz düzeyini etkilemez, ancak nebivolol hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpasyon) gizleyebileceğinden, diyabetik hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Beta adrenerjik blokörler hipertiroidizmde taşikardik semptomları gizleyebilir. Tedavinin ani kesilmesi semptomları artırabilir.

- *Solunum:* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, havayollarındaki konstrüksiyonu şiddetlendirebileceğinden, beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.
- *Diğer:* Geçmişinde psöriazis öyküsü olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatlice değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

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

Hidroklorotiyazid

- *Böbrek yetmezliği:* Tiyazid diüretiklerinin tam olarak yarar sağlaması için böbrek fonksiyonlarının değişmemiş olması gerekir. Böbrek hastalığı olan hastalarda tiyazidler azotemiye artırabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda bu etkin maddenin kümülatif etkisi gelişebilir. Protein dışı nitrojen artışı ile görülen progresif böbrek yetmezliğinde diüretik tedavisinin kesilmesi de göz önüne alınarak tedavinin yeniden dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.
- *Metabolik ve endokrin etkiler:* Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin ya da oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz Bölüm 4.5). Tiyazid tedavisi sırasında latent diabetes mellitus bariz duruma gelebilir.

Kolesterol ve trigliserid düzeyinde artış tiyazid tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gut hastalığını ortaya çıkarabilir.

- *Elektrolit dengesizliği:* Diüretik tedavisi gören her hastada olduğu gibi, serum elektrolitleri periyodik olarak uygun aralıklarla kontrol edilmelidir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı ya da elektrolit dengesizliğine neden olabilir (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı ve elektrolit dengesizliğinin

uyarıcı belirtileri; ağız kuruluğu, susuzluk, zayıflık, letarji, sersemlik, huzursuzluk, kas ağrısı ya da kramplar, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı/kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Hipokalemi riski karaciğer sirozu, ağır diürezi, yetersiz oral elektrolit alımı ve eşzamanlı kortikosteroidler ya da ACTH kullanımı olan hastalarda en yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5). Konjenital ya da iyatrojenik uzun QT sendromu olan hastalar özellikle hipokalemi açısından yüksek risk taşırlar. Hipokalemi digital glikozitlerin kardiyotoksitesini ve kardiyak aritmi riskini artırır. Hipokalemi riski olan hastalarda tedavinin ilk haftasından başlamak üzere plazma potasyum düzeyinin daha sık izlenmesi gerekir.

Sıcak havada ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Klor eksikliği genellikle hafif olup genellikle tedavi gerektirmez.

Tiyazidler idrardan kalsiyum atılımını azaltabilirler ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadığı halde serum kalsiyum düzeyinde aralıklı ve hafif artışa yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyonu ile ilgili testler yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidlerin idrardan magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir; bu da hipomagnezemiye yol açabilir.

- *Lupus eritematozus*: Tiyazid kullanımında sistemik lupus eritematozus alevlenmesi ya da aktivasyonu bildirilmiştir.
- *Anti-doping test*: Bu üründeki hidroklorotiyazid bir anti-doping testinde pozitif analitik sonuca yol açabilir.
- *Diğer*: Alerji ya da bronşial astım öyküsü olan/olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Tiyazid diüretikleri kullanımında nadir fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu ortaya çıkarsa, tedavinin kesilmesi önerilir. Tedaviye tekrar başlanması gerektiğinde, güneşe ya da suni UVA ışınlarına maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

- *Proteine bağlı iyot*: Tiyazidler tiroid bozukluğu belirtisi olmaksızın serum proteinine bağlı iyot düzeyini azaltabilir.

- *Melanom dışı cilt kanseri*

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8).

Laktoz uyarısı;

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Nebivolol

Aşağıdaki etkileşimler genel olarak beta adrenerjik antagonistler için geçerlidir.

Önerilmeyen kombinasyonlar

Sınıf I anti-aritmik ilaçlar (kinidin, hidroküidin, sibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): Atriyoventriküler iletim zamanı üzerindeki etki artabilir ve negatif inotropik etki artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Verapamil/diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri: Kontraktilite ve atriyoventriküler iletim üzerinde negatif etki. Beta blokör tedavisi gören hastalarda intravenöz verapamil uygulaması belirgin hipotansiyona ve atriyoventriküler bloğa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Santral etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Santral etkili antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı kullanım santral sempatik tonusu azaltarak kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (kalp atım hızı ve kardiyak output'da azalma, vazodilatasyon) (Bkz. Bölüm 4.4). Tedavinin aniden kesilmesi, özellikle beta blokör kesilmeden önce yapılmışsa "rebound hipertansiyon" riskini artırabilir.

Dikkatli kullanılması gereken kombinasyonlar

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

Anestezikler – uçucu halojenli: Beta adrenerjik antagonistler ve anesteziklerin eşzamanlı kullanımı refleks taşikardiyi azaltabilir ve hipotansiyon riskini artırabilir (Bkz Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak beta blokör tedavisinin ani kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın NEVİMOL PLUS kullanıyor olması durumunda anestezi bilgileri bildirilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivolol glukoz düzeyini etkilememekle birlikte, eşzamanlı kullanım hipogliseminin bazı semptomlarını gizleyebilir (palpitasyon, taşikardi).

Baklofen (antispastik ajan), amifostin (antineoplastik yardımcı ilaç): Antihipertansiflerle birlikte kullanıldığında kan basıncındaki düşme artabilir, bu nedenle antihipertansif ilacın dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar

Dijital glikozitler: Eş zamanlı kullanım 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): Eş zamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskindeki artış da göz ardı edilemez.

Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklikler, barbitüratlar ve fenotiazinler): Eş zamanlı kullanım beta-blokerlerin hipotansif etkisini arttırabilir (aditif etki).

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Nebivololün kan basıncı düşürücü etkisi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

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

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazide ait potansiyel etkileşimler:

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Lityum: Lityumun renal klerensi tiazidlerle azalır ve sonuç olarak, hidroklorotiyazid ile eşzamanlı kullanımda lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle NEVİMOL PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmez. Eğer bu kombinasyonun kullanılması gerekiyorsa, serum lityum düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Potasyum düzeyini etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin potasyum azaltıcı etkisi (Bkz Bölüm 4.4) potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında artabilir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da salisilik asit türevleri). Bu nedenle bu ilaçlarla eşzamanlı kullanım önerilmez.

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanımlar:

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ'ler (asetilsalisilik asit (> 3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'ler) tiazid diüretiklerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiazid diüretikleri atılım azalması nedeniyle serum kalsiyum seviyesini artırabilir. Eğer kalsiyum desteklerinin reçete edilmesi zaruri ise, serum kalsiyum seviyesi izlenmeli ve kalsiyum dozu uygun biçimde ayarlanmalıdır.

Dijital glikozitler: Tiazid kaynaklı hipokalemi ya da hipomagnezemi dijital kaynaklı kardiyak aritmi başlamasına yol açabilir.

Serum potasyum bozuklukları ile etkilenen ilaçlar: NEVİMOL PLUS serum potasyum bozukluklarından etkilenen (örn. digitalis glikozitler ve antiaritmikler) ve torsades de pointes (ventriküler taşikardi) oluşturan aşağıdaki ilaçlarla (bazı antiaritmikler dahil) birlikte kullanıldığında serum potasyumu ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir (hipokalemi torsades de pointes için kolaylaştırıcı bir faktördür):

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn., kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn., tiorizidin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisülprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğer (örn., bepridil, sisaprid, difenamil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin IV).

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticiler (örn. tübokürarin): Nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid ile artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ilaçlar ve insülin): Tiyazid tedavisi glukoz toleransı etkileyebilir. Antidiyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Metformin: Metformin, hidroklorotiyazidin fonksiyonel böbrek yetmezliğine yol açma olasılığı nedeniyle, laktik asidoz riski bulunduğundan dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksitler: Nebivolol dışındaki beta blokörler ve diazoksitin hiperglisemik etkisi tiyazidlerle artabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin): Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (probenesid, sülfüspirazon ve allopürinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırabileceğinden ürikozürik ilaçların doz ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sülfüspirazonda doz arttırımı gerekli olabilir. Tiyazid ile eşzamanlı kullanım allopürinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyon sıklığını artırabilir.

Amantadin: Tiyazidler amantadinin advers etki riskini artırabilir.

Salisilatlar: Hidroklorotiyazid yüksek doz salisilatlarla birlikte kullanıldığında, salisilatların merkezi sinir sistemine toksik etkilerini artırabilir.

Siklosporin: Siklosporin ile eşzamanlı tedavi hiperürisemi riskini ve gut benzeri komplikasyonları artırabilir.

İyotlu kontrast madde: Diüretik kaynaklı dehidratasyon durumunda, özellikle yüksek doz iyotlu ürünlerle akut böbrek yetmezliği riski artar. Uygulama öncesinde hastaya sıvı desteği sağlanmalıdır.

Nebivolol ve Hidroklorotiyazidin potansiyel etkileşimleri:

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanımlar:

Diğer antihipertansif ilaçlar: Diğer antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı tedavide aditif hipotansif etki ya da etki artışı görülebilir.

Antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, narkotik ilaçlar ve alkol: Bu ilaçların NEVİMOL PLUS ile eşzamanlı kullanımı hipotansif etkiyi artırabilir ve/veya postural hipotansiyona yol açabilir.

Farmakokinetik etkileşimler:

Nebivolol

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe eden maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eşzamanlı kullanım, artmış aşırı bradikardi ve advers olay riskinde artma ile birlikte plazma nebivolol düzeylerinde artmaya yol açabilir.

Birlikte simetidin uygulaması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini artırmıştır. Birlikte ranitidin uygulaması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. NEVİMOL PLUS'ın yemeklerle, antiasitlerin 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.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid emilimi, anyonik değişim rezinleri (örn. Kolestiramin ve kolestipol rezinleri) varlığında bozulur.

Sitotoksik ilaçlar: Hidroklorotiyazid ve sitotoksik ilaçların (örn. siklofosamid, florourasil, metotreksat) eşzamanlı kullanımının kemik iliği toksisitesini artırması beklenir (özellikle granülositopeni).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü:

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı önerilmez. Hasta, tedavi esnasında gebe kalırsa NEVİMOL PLUS kullanımı bırakılmalıdır.

Gebelik dönemi

NEVİMOL PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Her bir bileşenle yapılmış hayvan çalışmaları nebivolol ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun üreme üzerindeki etkisini göstermek için yeterli değildir (Bkz. Bölüm 5.3).

Nebivolol

Nebivololün gebelikte kullanımına ilişkin potansiyel zararının saptanması için yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, nebivololün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Genel olarak beta-adrenoseptör blokerler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma ya da erken doğum ile bağlantılı plasental perfüzyonu azaltır. Advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) fetus ve yenidoğanda ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokerleri ile tedavi gerekiyorsa, beta₁-selektif adrenoreseptör blokerleri tercih edilmelidir.

NEVİMOL PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer nebivolol ile tedavinin gerekli olduğu göz önüne alınırsa, uteroplasental kan akışı ve fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik ya da fetus üzerine zararlı etkileri olması durumunda alternatif tedavi düşünülmelidir. Yenidoğanlar yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Hidroklorotiyazid

Gebelik döneminde özellikle ilk trimesterde hidroklorotiyazid ile deneyimler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazid farmakolojik etki mekanizmasının temelinde gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında fötoplasental perfüzyona ve ikterus, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiyazid plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeni ile gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tedavisi için hastalığın seyri üzerinde olumlu etkisi olmadan kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid diğer bir tedavi seçeneği olmayan nadir durumlar hariç gebelerde esansiyel hipertansiyon tedavi için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nebivololün insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları nebivololün süte geçtiğini göstermiştir. Beta-blokerlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer.

Hidroklorotiyazid küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Tiyazidler yoğun diürece neden oldukları yüksek dozlarda süt üretimini durdurabilir.

Emzirme döneminde NEVİMOL PLUS kullanımı önerilmemektedir. Eğer NEVİMOL PLUS emzirme döneminde kullanılırsa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

NEVİMOL PLUS'ın insanlarda kullanımı üzerine veriler yetersizdir, ancak ayrı ayrı her bir etkin madde insan ve hayvanlarda fertiliteyi etkilememiştir.

Nebivolol:

Sağlıklı erkek gönüllülerle yapılan randomize, çift körlü, plasebo ve aktif kontrollü, paralel grup çalışması, nebivololün adrenal fonksiyon, luteinizan hormon ve testosteron düzeyleri üzerine etkisini belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, 6 hafta, günlük 10 mg nebivolol dozunun, ACTH sitümüle erkek serum kortizolu AUX 0-120 dakika, serum LH veya serum toplam testosteron üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Erkek sıçan ve farelerde MRHD'nin sırasıyla 10 ve 5 katı dozajlarda spermatogenez etkileri görülmüştür. Sıçanlarda spermatogenez etkileri, geri döndürülemediği ve dört haftalık iyileştirme dönemi esnasında kötüleşmiştir. Ancak farelerde nebivololün sperm üzerine etkileri, kısmen geri döndürülebilir.

Hidroklorotiyazid:

Bu çalışmalarda diyetleri aracılığıyla, sırasıyla çiftleşmeden önce ve gebelik boyunca günde 100 ve 4 mg/kg'ye kadar dozlara maruz bırakılan, her iki cinsiyetteki sıçan ve farelerde fertilite üzerine hidroklorotiyazidin advers etkisi yoktur. Önerilen maksimum insan dozları, vücut-ağırlığı temel alındığında 400 (fare) ve 16 (sıçan) ve vücut-yüzey alanı temel alındığında 38 (fare) ve 3,3 (sıçan) katıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma yoktur. Bununla birlikte, antihipertansif ilaç kullanımında, araç veya makine kullanırken bazen baş dönmesi ve yorgunluk hissinin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki bağlantı kullanılarak sıklık sırasına göre sıralanırlar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler, her bir etkin madde için ayrı ayrı listelenmiştir.

Nebivolol

Tek başına nebivolol kullanımı ardından çoğu hafif ve orta derecede olmak üzere bildirilen advers reaksiyonlar sıklığına ve sistem organ sınıflandırmasına göre aşağıda verilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermittent kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Bilinmiyor: Ürtiker

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Aşağıdaki 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.

Hidroklorotiyazid

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımında bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdadır:

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Anoreksi, dehidratasyon, gut, diabetes mellitus, metabolik alkaloz, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokloremi, hiperkalsemi) hiperglisemi, hiperamilazemi.

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Apati, konfüzyonel durum, depresyon, sinirlilik, huzursuzluk, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, bilinç baskılanması, koma, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, parezi.

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Ksantopsi, bulanık görme, miyop (kötüleştirmiş), gözyaşında azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Vertigo.

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi, palpasyon.

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon, tromboz, embolizm, şok.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Solunum distressi, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, paralitik ileus, flatulans, siyaloadenit, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Kolestatik sarılık, kolesistit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kaşıntı, purpura, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonu, döküntü, kutanöz lupus eritamatozus, nekrotik vaskülit ,toksik epidermal nekroz.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas spazmları, miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Bilinmiyor: Böbrek yetersizliği, akut böbrek yetersizliği, İntersitisyel nefrit, glikozüri.

Üreme sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Erektile disfonksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Asteni, pireksi, yorgunluk, susuzluk.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Elektrokardiyogram değişiklikleri, kolesterol ve trigliserid artışı.

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

Semptomlar

Nebivolol ile doz aşımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Beta-blokerlerle doz aşımı semptomları: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.

Hidroklorotiyazid ile aşırı doz, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık aşırı dozaj belirti ve semptomları bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik ilaçların aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Serum elektrolitleri ve kreatinin sıkça izlenmelidir. Gastrointestinal kanalda hala bulunabilecek herhangi bir ilaç kalıntısının emilimi gastrik lavajla önlenmeli ve 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. Elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde, istenen etki elde edilinceye kadar izoprenalin hidroklorür ile yaklaşık 5 mikrogram/dakika dozunda başlanarak veya dobutamin ile 2,5 mikrogram/dakika dozu ile başlanarak kaldırılabilir. Refraktör olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu da arzu edilen etkiyi oluşturamazsa intravenöz 50-100 mikrogram/kg glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, enjeksiyon bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu gerekirse 70 mikrogram/kg/saat dozunda i.v. glukagon infuzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihipertansifler, Selektif beta bloker ajanları ve tiyazidler

ATC kodu: C07BB12

NEVİMOL PLUS selektif beta reseptör antagonisti olan nebivolol ve tiyazid diüretigi olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu kombinasyon, monoteraplere göre kan basıncını daha fazla düşüren aditif antihipertansif etkiye sahiptir.

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.
- L-arjinin/nitrik oksit yolağı ile etkileşimi nedeniyle hafif bir vazodilatör etkisi vardır.

Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları, istirahat 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 hızının azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisinin azalması sınırlanabilir. Diğer beta1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinik anlamlılığı tam olarak tespit edilmemiştir.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotel disfonksiyonlu hastalarda azalmış olan, asetilkoline (ACh) karşı NO- kaynaklı vasküler yanıtı artırır.

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 kapasitesi ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Hidroklorotiyazid bir tiazid diüretikdir. Tiazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılımının miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak böbrek tübuler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron sekresyonunu artırır ve bunun sonucunda da üriner potasyum ve bikarbonat atılımını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Hidroklorotiyazid ile diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve pik etkisi de yaklaşık 4 saatte tepe noktasına ulaşır, etki ise yaklaşık 6-12 saat sürer.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz

hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif dozyanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Nebivolol ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı kullanımı, etkin madde biyoyararlanımlarını etkilemez. Kombinasyon tableti bileşenlerin ayrı olarak verilmesi ile biyoeşdeğerdir.

Genel özellikler:

Emilim:

Nebivololün her iki enantiomeri de oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir.

Nebivololün absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez; nebivolol yemeklerle veya aç karnına alınabilir.

Oral biyoyararlanımı hızlı metabolize edenlerde ortalama %12 olup yavaş metabolize edenlerde hemen hemen tamdır. Kararlı durumda ve aynı doz düzeyinde değişmemiş nebivololün tepe plazma konsantrasyonu yaygın metabolize edenlere göre yavaş metabolize edenlerde yaklaşık 23 kat yüksektir. Değişmemiş ilaç ve aktif metabolitleri düşünüldüğünde, tepe plazma konsantrasyonu farkı 1,3-1,4 kattır. Metabolizma hızındaki değişiklikler nedeniyle NEVİMOL PLUS dozu daima hastanın bireysel gereksinimine göre ayarlanmalıdır: Zayıf metabolize edenler daha düşük doza gereksinim duyabilir.

Plazma konsantrasyonları 1-30 mg aralığında doz ile orantılıdır. Nebivololün farmakokinetiği yaştan etkilenmez.

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe edilir (%65-75). Plazma konsantrasyonları uygulanan doz ile doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle alındığında emilim artar. En az 24 saat plazma düzeyi izlendiğinde, plazma yarı ömrünün 5,6 ve 14,8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma düzeyine 1-5 saat sonra ulaşıldığı gözlenmiştir.

Dağılım:

Plazmada her iki nebivolol enantiomeri başlıca albümine bağlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma SRRR-nebivolol için %98,1, RSSS-nebivolol için ise %97,9 dur.

Hidroklorotiyazid %68 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83 – 1,14 L/kg'dir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

Nebivolol, kısmen aktif hidroksi-metabolitleri olmak üzere ileri derecede metabolize edilir. Nebivolol alisiklik ve aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. Ayrıca, hidroksi metabolitlerin glukuronidleri oluşur. Nebivololün aromatik hidroksilasyon ile metabolizması CYP2D6 bağımlı genetik oksidatif polimorfizm gösterir.

Hidroklorotiyazid metabolizması çok zayıftır. Neredeyse tümü idrarla değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Hızlı metabolize edicilerde, nebivolol enantiomerlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 10 saattir. Metabolizması yavaş olanlarda ise, bunların yarı-ömürleri 3-5 kez daha uzundur. Hızlı metabolize edicilerde, RSSS-enantiomerlerinin plazma düzeyleri SRRR-enantiomerlerinden biraz daha fazladır. Metabolizması yavaş olanlarda bu fark daha büyüktür. Hızlı metabolize edicilerde, 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'in den azdır.

Hidroklorotiyazid esas olarak böbrek yolu ile atılır. Oral dozdan 3-6 saat sonra hidroklorotiyazidin en az %95'i değişmemiş halde idrarda gözlenir. Böbrek hastalığı olanlarda hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonu artar ve eliminasyon yarı ömrü uzar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Nebivolol

Nebivolol, terapötik dozaj aralığı dahilinde doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, terapötik dozaj aralığı dahilinde doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler insanlarda nebivolol ve hidroklorotiyazid kombinasyonuna ilişkin özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Bu sonuca; bileşenlerle yapılan geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak ulaşılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Avisel pH 102

Aerosil 200

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White (Talk, titanyum dioksit (E171), lesitin (soya (E322)), polietilenglikol/makrogol, pva)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 film kaplı tablet, PVC / Alüminyum blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber 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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

248/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ