

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEVİMOL PLUS 5/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 5 mg Nebivolol'e eşdeğer 5,45 mg Nebivolol HCl ve 12,50 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	155,05 mg
Kroskarmelloz sodyum	18,00 mg
Lesitin (soya (E322))	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, bir yüzünde 5/12,5 yazılı bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Tek başına nebivolol ya da hidroklorotiyazid ile yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz bir film kaplı tablet (5/12,5 mg)'tir.

Tercihen günün aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:

NEVİMOL PLUS ağızdan kullanım içindir.

NEVİMOL PLUS, tek başına ya da besinlerle birlikte alınabilir.

NEVİMOL PLUS film kaplı tabletler yeterli miktarda su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda NEVİMOL PLUS'ın içeriğindeki nebivololün başlangıç dozu 2,5 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak.) NEVİMOL PLUS kullanımı kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda veriler kısıtlıdır. Bu nedenle, bu hastalarda NEVİMOL PLUS kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığından, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için NEVİMOL PLUS'ın içeriğindeki nebivolol için önerilen başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. Ancak, 75 yaşın üzerindeki hastalarda deneyim sınırlı olduğundan, dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEVİMOL PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Nebivolole, hidroklorotiyazide, sülfonamid türevlerine veya NEVİMOL PLUS'ın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğunda,
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.),
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya i.v. inotropik tedavi gerektiren dekompanse, kalp yetmezliği durumlarında,
- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu,
- İkinci ve üçüncü derecede kalp bloğu (kalp pili olmadan),
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olanlarda,
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma,
- Metabolik asidoz,

- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dakika),
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg),
- Şiddetli periferik dolaşım bozukluğu,
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi, semptomatik hiperürisemi.
- Laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

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

Her bir bileşene ait aşağıda listelenen uyarılar NEVİMOL PLUS içinde geçerlidir.

Nebivolol

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. Vagal reaksiyonlara karşı hasta intravenöz atropin uygulaması ile korunmalıdır.

Kardiyovasküler

Genel olarak, beta-adrenerjik antagonistler tedavi edilmemiş 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, anjina pectoris alevlenmelerinin yaşanmasını önlemek amacıyla başka bir tedavi eş zamanlı olarak başlamalıdır.

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

Beta- adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermittent klaudikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;
- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokerlerin 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.

Nebivolol genellikle, fenilalkilamin türevi kalsiyum kanal blokerü verapamil ve benzotiyazepin türevi kalsiyum kanal blokerü diltiazem, sınıf I antiaritmik ilaçlar ve santral etkili antihipertansif ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir.

Metabolik/Endokrinolojik

Nebivolol 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, hava yollarındaki konstriksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

Geçmişinde psoriasis hikayesi olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatlice değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler, alerjenlere duyarlılığı ve anaflaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilir.

Hidroklorotiyazid

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonları değişmezse diüretik tiyazidlerden tamamıyla yarar sağlanabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tiyazidler azotemiye arttırabilir. Böbrek fonksiyon

yetmezliği olan hastalarda ilacın kumulatif etkileri gelişebilir. Progresif böbrek yetmezliği olan hastalarda non-protein nitrojen artışı olursa tedavi yeniden değerlendirilmeli, diüretik tedavisinin durdurulması düşünölmelidir.

Metabolik ve endokrin etkiler: Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insölin ya da oral hipoglisemik ajanların dozlarında ayarlama yapılması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Latent diabetes mellitus, tiyazid tedavisi sırasında görünür hale geçebilir.

Tiyazid diüretikleriyle tedavi esnasında kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselmeler görölmüşür. Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir veya açık gut hastalığının ortaya çıkması hızlanabilir.

Elektrolit dengesizliği: Diüretik tedavisi almakta olan herhangi bir hastada olduğu gibi, serum elektrolitleri uygun aralıklarla, periyodik olarak belirlenmelidir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı ya da elektrolit dengesizliğine neden olabilir (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı ya da elektrolit dengesizliğinin uyarıcı belirtileri ağız kuruluğu, susama, halsizlik, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kaslarda ağrı ya da kramplar, kaslarda bitkinlik hissi, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı ya da kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır.

Karaciğer sirozu olan hastalarda, yoğun diürez uygulanan hastalarda, oral yoldan yeterince elektrolit almayan hastalarda ve kortikosteroidler ya da ACTH ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, hipokalemi riski yüksektir. Özellikle uzun QT sendromu olan hastalarda, konjenital ya da iyatrojenik, hipokalemi gelişme riski yüksektir. Hipokalemi, dijitalis glikozitlerin kardiyotoksitesini ve kardiyak aritmi riskini artırır. Hipokalemi riski olan hastalarda tedavi başladıktan sonraki hafta içinde plazma potasyumu sık sık gözlenmelidir.

Dilüsyonel hipertansiyon ödemi olan hastalarda sıcak havalarda oluşabilir. Klorid eksikliği genellikle hafif derecede olup tedavi gerektirmez.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizma bozukluğu bulunmamasına karşın, serum kalsiyumunda aralıklı ve hafif yükselmelere yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizm belirtisi olabilir. Paratiroid fonksiyonlarına yönelik testler yapılmadan önce tiyazid alımı durdurulmalıdır.

Tiyazidlerin üriner magnezyum atılımını artırdıkları gözlenmiştir; bu durum hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

Lupus eritematozus: Tiyazid diüretiklerinin kullanımıyla, sistemik lupus eritematozusta alevlenme ya da aktivasyon rapor edilmiştir.

Anti-doping test: Hidroklorotiyazid anti doping testinde pozitif analitik reaksiyon oluşturabilir.

Diğer alerji ya da bronşiyal astım öyküsü olan ya da olmayan hastalarda hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Bazı vakalarda tiyazid diüretikleri ile fotosensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu gelişirse tedavinin durdurulması önerilir. Tedavinin yeniden başlaması gerekli ise, reaksiyonun olduğu alan güneş veya yapay UVA ışığından korunmalıdır.

Protein bağlanma iyodin: Tiyazidler tiroid bozukluğu belirtileri oluşturmadan serum protein bağlama iyodin seviyelerini düşürebilir.

Laktoz uyarısı;

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

Sodyum uyarısı;

NEVİMOL PLUS her bir film kaplı tabletinde 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Nebivolol

Aşağıdaki etkileşimler beta-adrenerjik antagonistler ile genellikle rastlanan etkileşimlerdir:

Birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar

Sınıf I 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 artırır. Genel bir kural olarak, beta-bloker tedavisini aniden kesmekten kaçınınız. Hastanın NEVİMOL PLUS kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

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

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar

Dijitalis glikozitleri: Eş zamanlı kullanımı atriyoventriküler iletim süresini arttırabilir. 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 arttırabilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskini arttırabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

Non-steroid 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 engellenmeden ortaya çıkmasına yol açabilir (hipertansiyon, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu riski).

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid ile ilişkili potansiyel etkileşimler

Birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar

Lityum: Tiyazidler, renal lityum klerensini azaltırlar, dolayısıyla hidroklorotiyazid ile lityum toksisitesi riski artabilir. Dolayısıyla, NEVİMOL PLUS'ın lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Lityum ve NEVİMOL PLUS birlikte sadece, tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır ve birlikte kullanılmaları sırasında serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Potasyum seviyelerini etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerindeki bu etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemiye yol açan diğer ilaçlar tarafından potansiyalize edilmesi beklenmektedir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum, salisilik asit ve türevleri). NEVİMOL PLUS'ın bu ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Birlikte uygulanması dikkat gerektiren kombinasyonlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (>3 g/gün) asetilsalisik asit ve COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler) tiyazid diüretiklerin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleri, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilir. Eğer kalsiyum desteği preparatlarının reçete edilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

Dijital glikozitleri: Tiyazidlerin indüklediği hipokalemi ya da hipomagnezemi, dijitalin indüklediği kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırabilir.

Serum potasyum dağılımı etkileyen ilaçlar: NEVİMOL PLUS ile serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidler ve antiaritmikler) ve bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere, aşağıda belirtilen Torsades De Pointes (ventriküler taşikardi) indükleyici tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi Torsades de Pointes'i (ventriküler taşikardi) hazırlayıcı bir faktördür

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn., kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilit)
- Bazı antipsikotikler (örn., tihorizidin, klorpromazin, levopramozin, trifluopreazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örn., bepridil, sisaprid, diphemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamisin IV).

Non-depolarizan iskelet kası gevşeticileri (örn. tubokürarin): Non-depolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid tarafından potansiyalize edilebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin): Tiyazid tedavisi glukoz toleransı etkileyebilir. Antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması gerekebilir.

Metformin: Laktik asidoz riskinden dolayı metformin dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokerler ve diazoksid: Nebivolol haricinde diğer beta blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini güçlendirebilir.

Gut tedavisinde kullanılan medikal ürünler (probenesid, sulfinprazon ve allopurinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceği için, ürikozürük ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sülfipirazonun dozajında yükseltme gerekebilir. Tiyazid ile birlikte uygulanması, allopürinole karşı aşırı duyarlık reaksiyonlarının sıklığını artırabilir

Amantadin: Tiyazidler amantadinle ilişkili yan etkilerin riskini attırabilir.

Salisilatlar: Yüksek doz salisilat durumlarında hidroklorotiyazid salisilatların merkezi sinir sistemi üzerine toksik etkisini arttırabilir.

Siklosporin: Siklosporin ile birlikte uygulanması hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonları arttırabilir.

İyot içeren kontrat maddeler: Diüretiğe bağlı dehidratasyon durumunda, özellikle iyotlu ürünün yüksek dozlarında, akut böbrek yetmezliği riski vardır. Uygulama öncesi hastaların rehidratasyonu sağlanmalıdır.

Nebivolol ve hidroklorotiyazid ile ilişkili potansiyel etkileşimler

Birlikte uygulanması dikkat gerektiren kombinasyonlar

Diğer antihipertansif ilaçlar: Diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında additif hipertansif etki veya potansiyelizasyon oluşabilir.

Antipsikolitikler, trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, narkotik ilaçlar ve alkol: NEVİMOL PLUS ile birlikte kullanıldığında hipotansif etkiyi arttırabilir ve/veya postural hipotansiyona neden olabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Nebivolol

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe edici maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eşzamanlı kullanım, artmış aşırı bradikardi ve advers olay riskini de beraberinde getiren yükselmiş plazma nebivolol düzeylerine yol açabilir.

Birlikte simetidin uygulaması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. 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 arttırmıştır. Birlikte alkol, furosemid veya hidroklorotiyazid uygulaması nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivolol varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

Hidroklorotiyazid

Anyonik değiştirme reğinelerinin varlığında, (örn. kolesteramin ve kolestipol reğineleri) hidroklorotiyazidin emilimi azalabilir.

Sitotoksik ajanlar: Sitotoksik ajanlar (siklofosamid, fluororasil, metotreksat) hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında kemik iliği toksisitesinde artış beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait ilaç etkileşimleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait ilaç etkileşimleri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi

NEVİMOL PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Nebivolol

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.

Fetus ve yenidoğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoseptör blokerleri ile tedavi gerekliyse, beta₁-selektif adrenoseptör blokerleri tercih edilmelidir.

NEVİMOL PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer gerekli olduğu düşünülürse, uteroplental kan akışı ve fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik ya da fetus üzerine zararlı etkileri olması durumunda alternatif tedavi düşünölmelidir.

Yeni doğanlar 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 fötöplasental perfüzyona ve fötal ve ikterus, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi neonatal etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiyazid plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeni ile gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tedavisi için kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Nebivololün insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nebivololün sütle atıldığını göstermektedir. Beta-blokerlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. Tiyazidler yoğun diürezise neden oldukları yüksek dozlarda süt üretimini durdurabilir. Hidroklorotiyazid anne sütünde NEVİMOL PLUS'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. NEVİMOL PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

NEVİMOL PLUS'ın fertilite üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEVİMOL PLUS'ın araç kullanma üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Antihipertansif tedavi alırken araç veya makine kullanımı sırasında bazen baş dönmesi ve yorgunluk 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).

Nebivolol

Her bir sıklık gruplaması içerisinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla sunulmuştur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, kabus

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, yavaş AV iletim/AV blok

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermitten klauzikasyon (artma)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastro-intestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, konstipasyon, bulantı

Yaygın olmayan: Dispepsi, kusma, flatulans (gaza bağlı mide bağırsakta şişkinlik)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, raş, eritematoz

Çok seyrek: Psöriyazis alevlenmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Impotens

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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.

Hidroklorotiyazid

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla raporlanan istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, aplastik hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anafilaktik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları: Anoreksi, dehidratasyon, gut, metabolik alkalozis, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokloremi, hiperkalsemi) hiperglisemi, hiperamilaz.

Sinir sistemi hastalıkları: Konvülziyonlar, sersemlik, koma, baş ağrısı, parestezi, bilinç seviyesinde azalma.

Göz hastalıkları: Ksantopi, bulanık görme, miyop, gözyaşı salgısında azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları: Vertigo.

Kardiyak hastalıkları: Kardiyak aritmileri, palpasyonlar.

Vasküler hastalıkları: Ortostatik hipotansiyon, tromboz, embolizm, şok.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Solunum distress, pnömoni, interstiyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem.

Gastro-intestinal hastalıklar: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, pankreatit, midede huzursuzluk hissi, ishal, konstipasyon, karın ağrısı, ileus parolitik, flatulans, siyaladenit, pankreatit.

Hepato-biliyer hastalıkları: kolestatik sarılık, kolesistit.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Siyaladenit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Pruritus, purpura, ürtiker, fotosensitivite reaksiyon, raş, kutanöz lupus eritamatozus, toksik epidermal nekroliz, vaskülit nekroliz.

Kas-iskelet hastalıkları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları: Kas spazmları, miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları: İntersitisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, glikozüri.

Üreme ve meme hastalıkları: Erektile disfonksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Asteni, pireksi (ateşli hastalık), yorgunluk, susama.

Araştırmalar: Elektrokardiyogramda değişiklik, kan kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Nebivololün doz aşımına ilişkin veri yoktur. Beta-blokerlerle aşırı doz semptomları şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.

Hidroklorotiyazid doz aşımı, elektrolit deplesyonu (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürezden kaynaklanan dehidrasyon ile ilişkilidir. Doz aşımında en sık rastlanan bulgu ve semptomlar, bulantı ve somnolanstır. Hipokalemi kas spazmları ile sonuçlanabilir ve /veya birlikte kullanılan dijital glikozitleri ya da belirli anti-aritmik ilaçlara bağlı kardiyak aritmileri ağırlaştırabilir.

Tedavi

Aşırı doz veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Serum elektrolit ve kreatinin sık sık kontrol edilmelidir. Gastrointestinal kanalda 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. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika dozunda veya dobutamin ile 2,5 µg/dakika dozu ile başlanarak kaldırılabilir. Refrakter olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu

da arzu edilen etkiyi oluşturmazsa intravenöz 50-100 µg/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: Selektif beta bloker ilaçlar (nebivolol) ve tiyazidler (hidroklorotiyazid)

ATC kodu: C07BB12

NEVİMOL PLUS selektif beta reseptör antagonisti olan nebivolol ve tiyazid diüretik olan hidroklorotiyazidin kombinasyonudur. Bu iki ilacın kombinasyonu additif antihipertansif etki oluşturur, ayrı ayrı düşürdükleri kan basıncından daha fazlasını düşürür.

Nebivolol

Nebivolol selektif bir beta-blokerdir.

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 etkileşmeye bağlı hafif bir vazodilatör etki.

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 atım hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeni ile dinlenme ve egzersiz sırasında kalp debisi korunur.

Nebivolol endotelial disfonksiyonu olan hipertansif hastalarında NO-aracılığı ile asetilkoline verilen vasküler cevabı artırır.

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) bozukluk olan ya da olmayan (ortalama SVEF: $36 \pm 12,3$) Dağılım şu şekildedir: hastaların %56'sı SVEF %35'in altında, hastaların %25'i 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 istatistiksel 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.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, bir tiyazid diüretiktir. Tiyazidler, böbrek tübüllerinde elektrolit geri emilim mekanizmalarını etkiler; sodyum ve klorür atılımını, hemen hemen eşdeğer miktarlarda, direkt bir etki ile artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik aktivitesi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır, sonuçta idrarla potasyum ve bikarbonat kaybı artar ve serum potasyumu azalır. Birlikte telmisartan kullanımı, muhtemelen renin-anjiyotensin-

aldosteron sisteminin blokajı yoluyla, bu diüretikler ile ilişkili potasyum kaybını tersine döndürme eğilimindedir. Hidroklorotiyazidler ile diürez başlangıcı 2 saat içinde ortaya çıkar, doruk etki yaklaşık 4 saat içerisinde görülür ve etki 6-12 saat civarında kalıcı olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nebivolol ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanması her bir etken maddenin biyoyararlanımını etkilememiştir. Kombinasyon tablet her bir etken maddenin ayrı ayrı uygulamasına biyoeşdeğerdir.

Emilim:

Nebivololün her iki enantiomeri de oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir. Nebivololün emilimi 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 konsantrasyonlarındaki fark 1,3 ila 1,4 kattır. Metabolizma hızlarındaki varyasyon nedeniyle nebivololün 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 enantiomeri başlıca albümine 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, glukuronidasyon 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 hidroksi metabolitlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 24 saattir ve metabolizması yavaş olan kişilerde bu süre iki kat daha uzundur.

Uygulamadan bir hafta sonra, dozun %38'i idrarla, %48'i feçesle atılır. İdrarla değişmemiş nebivolol atılımı dozun %0,5'in den azdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Nebivolol doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur (% 65–75). Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle alındığında emilim artar. Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5,6 ile 14,8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma seviyesine dozlamadan sonra 1 ve 5 saat arasında ulaştığı gözlenmiştir. Renal yoldan kümülatif hidroklorotiyazid ekskresyonu temelinde mutlak biyoyararlanımı % 60 civarındadır.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid, plazmada proteinlere %68 oranında bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83-1,14 l/kg'dır. Hidroklorotiyazid plasentaya geçebilir fakat kan-beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Hidroklorotiyazid insanlarda çok az metabolize olur. Hidroklorotiyazidin tamamına yakın idrardan değişmemiş olarak atılır.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid başlıca böbrekler yoluyla atılır. Alımından 3-6 saat sonra %95'inden fazlası değişmemiş olarak idrarda görünür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazidin plazma konsantrasyonu artar ve eliminasyon yarılanma ömrü uzundur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Hidroklorotiyazid doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child- Pugh B) d-nebivolol doruk plazma konsantrasyonu 3 kat arttığında, EAA değeri 10 kat artar ve görünen klerens %86 oranında azalır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar yapılmadığından, bu hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda tek doz 5 mg nebivolol uygulanması takiben görünen klerens (KrKl 50-80 ml/dak. n=7) değişmemiştir. Orta şiddete böbrek yetmezliği olan hastalarda görünen klerens ihmal edilebilir düzeyde düşerken (KrKl 30-50 ml/dak. n=9), şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda % 53 oranında (KrKl < 30 mL/dak, n=5) azalmıştır. Diyaliz hastalarında çalışmalar yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat

Avisel pH 102

Aerosil 200

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

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

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin 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 Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi

B Blok No:88/6

Bakırköy / İstanbul

Tel: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

248/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ