Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/434/vasday-5-5-25-mg-film-kapli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C07FB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASDAY 5/5/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir film kaplı tablet 5 mg nebivolole eşdeğer miktarda 5,450 mg nebivolol HCl, 5 mg amlodipine eşdeğer miktarda 6,930 mg amlodipin besilat ve 25,000 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	130,620 mg
Kroskarmelloz sodyum	18,000 mg
Lesitin (soya) (E 322)	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VASDAY, esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

VASDAY için önerilen doz günde bir kez bir VASDAY 5/5/25 mg film kaplı tablettir. Yeterli tedavi yanıtının alınamadığı hastalarda doz günde bir kez iki VASDAY 5/5/25 mg film kaplı tablete çıkartılabilir.

Tabletler tercihen günün aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:

VASDAY, oral yolla kullanılır.

VASDAY, tek başına veya besinlerle birlikte alınabilir.

VASDAY, yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır; çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda VASDAY'in içeriğindeki nebivololün önerilen başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. VASDAY'in içeriğindeki amlodipin, böbrek yetmezliği olan hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda VASDAY'in içeriğindeki hidroklorotiyazidin de yer aldığı tiyazid grubunun kümülatif etkileri gözlenebilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinini >1.8 mg/100 ml veya kreatinin klerensi <30 ml/dak) VASDAY kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

VASDAY'in içeriğindeki nebivolol için karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veriler kısıtlıdır. Bu nedenle, bu hastalarda VASDAY kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

VASDAY'in içeriğindeki nebivolol ile çocuklar ve adolesanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle çocuklar ve adolesanlarda VASDAY kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

VASDAY'in içeriğindeki nebivololün 65 yaşın üzerindeki hastalar için önerilen başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. VASDAY'in içeriğindeki amlodipin yaşlı hastalarda normal dozlarda kullanılabilir ancak dozaj artırımları dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Yaşlı hastalar için VASDAY'in içeriğindeki hidroklorotiyazid tedavisine en düşük dozda (12,5 mg/gün) başlanmalıdır; gerekirse 12,5 mg'lık artışlar ile doz ayarlaması yapılabilir. Ancak, 75 yaş üzerindeki hastalarda nebivolole ilişkin sınırlı veri bulunduğundan, bu hastalarda VASDAY dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

VASDAY;

- Nebivolole, amlodipine, dihidropridinlere, hidroklorotiyazide ya da VASDAY'in içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Sülfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (hidroklorotiyazid sülfonamid türevi bir medikal ürün olduğu için),
- Karaciğer yetmezliği ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) olan hastalarda,

- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya i.v. inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda,
- Klinik olarak belirgin aortik stenozu (sol ventrikül çıkış tıkanıklığı), stabil olmayan anjinası (Prinzmetal angina hariç) olan hastalarda,
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak unstabil kalp yetmezliği,
- Sino-atrial bloğu içeren hasta sinüs sendromu olan hastalarda,
- İkinci ve üçüncü derecede atriyoventriküler bloğu (kalp pili olmadan) olan hastalarda,
- Bradikardisi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı <60 atım/dak) olan hastalarda,
- Hipotansiyonu (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) olan hastalarda,
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları olan hastalarda,
- Bronkospazm ve bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Tedavi edilmemiş feokromositoması olan hastalarda,
- Metabolik asidozu olan hastalarda,
- Refraktör hipokalemisi, hiperkalsemisi, hiponatremisi ve semptomatik hiperürisemisi olan hastalarda.

VASDAY 0,175 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nebivolol

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler beta adrenerjik antagonistlere genel olarak uygulanır.

Anestezi

İndüksiyon ve entübasyon sırasında beta blokajın sürdürülmesi 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 anestezikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
Hasta vagal reaksiyonlara karşı 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, angina pektoris alevlenmelerini önlemek için başka bir tedavi, eş zamanlı olarak başlanmalıdır.

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

Beta-adrenerjik antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermittent klodikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;
- Birinci derece atriyoventriküler bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı;
- Beta reseptörlerle karşı konulamayan 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 santral etkili antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanılması genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

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 hastalığı olanlarda, havayollarındaki konstriksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

Geçmişinde psoriazis öyküsü olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistler hastaların durumları dikkatlice değerlendirildikten sonra kullanılmalıdırlar.

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

Amlodipin

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması tedricidir. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi

Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalısmasında, iskemik etiyolojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak arttırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipin de dahil olmak üzere kalsiyum kanal blokörleri konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir. Amlodipin bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Yaşlılarda dozaj artırımları dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Amlodipinin hipertansif krizde etkinliği ve güvenliği bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonları değişmezse tiyazid diüretiklerden tamamıyla yarar sağlanabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tiyazidler azotemiyi arttırabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın kümülatif etkileri gelişebilir. Non-protein nitrojen artışı ile gösterilen

progresif böbrek yetmezliği gelişirse, tedavi yeniden değerlendirilmeli, diüretik tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

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

Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde, tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkili yükselmeler görülmüştür. Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi oluşabilir ve/veya akut gut hastalığının ortaya çıkması hızlanabilir.

Elekrolit 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 yeterli miktarda elektrolit almayan hastalarda ve kortikosteroidler ya da ACTH (adrenokortikotropik hormon) ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, hipokalemi riski yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5). Özellikle konjenital ya da iyatrojenik uzun QT sendromu olan hastalarda, hipokalemi gelişme riski yüksektir. Hipokalemi, dijitalis glikozidlerin kardiyotoksisitesini ve kardiyak aritmi riskini arttırır. Hipokalemi riski olan hastalarda tedavi başladıktan sonraki hafta içinde plazma potasyumu sık sık gözlenmelidir.

Ödemi olan hastalarda sıcak havalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir. Klorid eksikliği genellikle hafif derecede olup tedavi gerektirmez.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizma bozukluğu bulunmasa da 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 arttırdığı gösterilmiştir; bu durum hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

Lupus eritematozus

Tiyazid diüretiklerinin kullanımıyla, sistemik lupus eritematozusta alevlenme ya da aktivasyon görüldüğü bildirilmiştir.

Anti-doping testi

Hidroklorotiyazid anti-doping testinde pozitif analitik reaksiyon oluşturabilir.

Diğer

Alerji ya da bronşiyal astım öyküsü olan ya da olmayan hastalarda hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Bazı durumlarda tiyazid diüretikleri ile fotosensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu gelişirse, tedavinin durdurulması önerilmektedir. Tedavinin yeniden başlatılması gerekli ise, reaksiyonun oluştuğu alan güneş veya yapay UVA ışığından korunmalıdır.

İyot bağlayan protein

Tiyazidler, tiroit bozukluğu belirtisi olmadan serum iyot bağlayan protein seviyelerini azaltabilirler.

Akut Miyopi ve İkincil Dar Açılı Glokom

Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyopi ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanabilecek idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomları akut başlayan düşük görüş keskinliği veya oküler ağrıdır; ve tipik olarak ilaca başlanmasını takiben saatler ila haftalar içinde görülür. Tedavi edilmeyen akut dar açılı glokom, kalıcı görüş kaybına yol açabilir. Birincil tedavi; en kısa zamanda hidroklorotiyazid kullanımına son verilmesidir. Göz içi basınç kontrol edilmediğinde hızlı medikal veya cerrahi müdahelelerin düşünülmesi gerekebilir. Sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü, akut dar açılı glokom gelişimi için risk faktörleri olabilir.

Laktoz uyarısı

VASDAY laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nebivolol

Farmakodinamik etkileşimler

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler beta adrenerjik antagonistlere genel olarak uygulanır.

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-blokör tedavisi gören hastalara uygulanan intravenöz verapamil, şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler blok gelişimine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Santral etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Santral antihipertansif ilaçlar ile eş zamanlı kullanım, kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon gibi santral sempatik tonusta meydana gelecek bir azalma ile kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4). İlacın aniden kesilmesi, özellikle de beta-blokör 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 – halojenli volatil anestetikler: Beta-adrenerjik antagonistler ve anesteziklerin birlikte kullanılması refleks taşikardiyi azaltıp,hipotansiyon riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın VASDAY kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivolol glukoz düzeyini etkilememesine rağmen, eş zamanlı kullanılması belirli hipoglisemi semptomlarını (çarpıntı, taşikardi) maskeleyebilir.

Baklofen (antispazmatik ilaç), amifostin (antineoplastik yardımcı ilaç): Antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında kan basıncındaki düşme artabilir. Bu nedenle antihipertansif ilaç tedavi dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Göz önünde bulundurulması gereken diğer kombinasyonlar:
Digital glikozidleri: Eş zamanlı kullanımı atriyoventriküler iletim süresini arttırabilir. Nebivolol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar, etkileşime dair herhangi bir klinik kanıt ortaya koymamıştır. Nebivolol digoksinin kinetiğini etkilemez.

Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri: 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-blokörlerin hipotansif etkisini arttırabilir (ilave etki).

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

Sempatomimetik ajanlar: Eş zamanlı kullanım, beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini yok edebilir. Beta-adrenerjik ajanlar, hem alfa hem de beta-adrenerjik etkileri olan sempatomimetik ajanların alfa-adrenerjik aktivitesinin daha belirgin şekilde 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 eş zamanlı kullanım, plazma nebivolol düzeylerinin yükselmesine ve bununla ilişkili olarak aşırı bradikardi ve advers olay riskinde artışa yol açabilir.

Simetidin ile nebivololün birlikte uygulanması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. Ranitidin ile birlikte uygulanması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. VASDAY'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 arttırmıştır. Birlikte alkol, furosemid veya hidroklorotiyazid uygulaması, nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivolol varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

Amlodipin
Amlodipin tiyazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dil altı nitrogliserin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde kullanılmıştır.

İnsan plazması ile yapılan çalışmalara ait *in vitro* veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin veya indometasin) proteine bağlanmaları üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncı düşürme etkisinde artışa neden olabileceğinden önerilmez.

Aşağıda listelenmiş çalışmalarda, ne amlodipinin ne de diğer ilaçların çalışma boyunca birlikte kullanıldıklarında farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik yoktur.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi
Simetidin: Amlodipinin simetidin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde, 240 ml greyfurt suyu ile beraber tek doz 10 mg amlodipinin oral uygulanmasının, amlodipinin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır.

Alüminyum/magnezyum (antiasit): Alüminyum/magnezyum içeren bir antiasitin tek doz amlodipin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokinetiği üzerine önemli bir etki yaratmamıştır.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerine hiçbir etki yapmamıştır. Amlodipin ve sildenafil kombine olarak kullanıldığında, her ajan birbirinden bağımsız olarak, kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

CYP3A4 inhibitörleri: CYP3A4 inhibitörü eritromisin ile genç hastalarda ve diltiazem ile yaşlı hastalarda birlikte kullanımı ile, amlodipinin plazma konsantrasyonları sırasıyla %22 ve %50 oranında artmıştır. Bu bulgunun klinik anlamlılığı belirsizdir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla arttıracağı söylenemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır; ancak bu etkileşimle bağlantılı yan etkiler rapor edilmemiştir. Söz konusu farmakokinetik varyasyonlar yaşlılarda daha belirgin olabilir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Atorvastatin: Tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin ile beraber 80 mg atorvastatin uygulaması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin: Normal gönüllülerde, amlodipin ile digoksinin beraber uygulanması, serum digoksin seviyelerini veya digoksinin renal klerensini değiştirmemiştir.

Etanol (alkol): Tek ve tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin uygulaması etanol farmakokinetiğinde anlamlı hiçbir etki oluşturmamıştır.

Varfarin: Amlodipin ve varfarinin beraber uygulanması, varfarinin protrombin cevap süresini değiştirmemiştir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediğini göstermiştir. Bununla birlikte böbrek nakli yapılan hastalarla gerçekleştirilen (n=11) bir prospektif çalışma, siklosporin ile eş zamanlı amlodipin tedavisi uygulandığında çukur siklosporin seviyelerinde ortalama %40 oranında artış meydana geldiğini göstermiştir.

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

İlaç/Laboratuvar testi etkileşimleri: Bilinen etkileşim yoktur.

Hidroklorotiyazid
Birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar:
Lityum: Tiyazidler, renal lityum klerensini azaltırlar, dolayısıyla hidroklorotiyazid ile lityumun eş zamanlı kullanımıyla lityumun toksisite riski artabilir. Bu nedenle, hidroklorotiyazid ile lityumun birlikte kullanımı önerilmez. Birlikte kullanılmaları gerekli ise serum lityum düzeylerinin dikkatli izlenmesi önerilir.

Potasyum seviyelerini etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerindeki etkisi, potasyum kaybı ve hipokalemiye yol açan diğer ilaçlar (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da salisilik asit türevleri) ile birlikte kullanıldığında artabilir. Bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Birlikte uygulanması dikkat gerektiren kombinasyonlar:
NSAİİ: NSAİİ'ler, (>3 g/gün dozunda asatilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) ile eş zamanlı olarak kullanılması, tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etkilerini 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.

Digital glikozidleri: Tiyazidlerin indüklediği hipokalemi ya da hipomagnezemi, digitalin indüklediği kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırabilir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar: Hidroklorotiyazid, serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin digital glikozidleri ve antiaritmikler) ve bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere aşağıda belirtilen torsades de pointes'i (ventriküler taşikardi) indükleyen 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, ibutilid),
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- Diğerleri (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin IV).

Non-depolarizan iskelet kası gevşeticileri (örn. tübokürarin): Non-depolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid tarafından arttırılabilir.

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

Metformin: Hidroklorotiyazide bağlı muhtemel fonksiyonel renal bozukluktan kaynaklanan laktik asidoz riskinden dolayı metformin dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörler ve diazoksid: Tiyazidler, beta blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini arttırılabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin): Presör aminlerin etkisini azaltabilir.

Gut tedavisinde kullanılan medikal ürünler (probenesid, sülfinpirazon ve allopürinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebileceği için, ürikozürik ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sülfinpirazonun dozajında yükseltme gerekebilir. Tiyazid ile birlikte uygulanması, allopürinole karşı oluşan aşırı duyarlık reaksiyonlarının sıklığını arttırabilir.

Amantadin: Tiyazidler, amantadinle ilişkili yan etkilerin riskini attırabilir.

Antikolinerjik ilaçlar: Atropin, biperiden gibi antikolinerjik ilaçlar gastrointestinal motiliteyi ve midenin boşalma hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını arttırır.

Salisilatlar: Yüksek doz salisilat uygulamaları sırasında, hidroklorotiyazid salisilatların merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini arttırabilir.

Siklosporin: Hidroklorotiyazidin siklosporin ile birlikte uygulanması, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini arttırabilir.

İyotlu kontrast madde: Diüretik kaynaklı dehidratasyon durumlarında, özellikle yüksek dozda iyot ürünleri ile birlikte kullanıldığında, akut renal yetmezlik riski artar. Uygulama öncesinde hastaların rehidratasyonu sağlanmalıdır.

Farmakokinetik etkileşimler
Anyon değiştirici reçinelerin (örn. kolestiramin, ve kolestipol reçineleri) varlığı, hidroklorotiyazidin absorpsiyonunu bozar.

Sitotoksik ajanlar: Hidroklorotiyazid ile sitotoksik ajanların (örn. siklofosfomid, florourasil, metotreksat) eş zamanlı kullanımı ile kemik iliği toksisitesinde (özellikle granülositopeni) artış beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
VASDAY için özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
VASDAY için pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır. Eğer tedavi sırasında hamile kalınırsa, VASDAY kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi
VASDAY'in içeriğindeki nebivololün hamile kadınlardaki potansiyel zararları ile ilgili yeterli veri yoktur. Bununla birlikte nebivololün gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Genel olarak beta-adrenoseptör blokörler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma ya da erken doğum ile bağlantılı plasental perfüzyonu

azaltır. Fetüs ve yeni doğanda advers etkiler (örn. hipoglisemi ve bradikardi) ortaya çıkabilir. Eğer, beta-adrenoseptör blokörler ile tedavi gerekliyse, $beta_1$-selektif adrenoseptör blokörleri tercih edilir.

Nebivolol gebelik sırasında kesin olarak gerekmediği sürece kullanılmamalıdır. Nebivolol tedavisinin gerekli görülmesi halinde, uteroplasental kan akımı ve fetal büyüme izlenmelidir. Gebelikte veya fetüste zararlı etkileri olması halinde alternatif tedavi düşünülmelidir. Yeni doğan bebek yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içerisinde beklenir.

VASDAY'in içeriğindeki amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha emin bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın anne ve fetüs için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

VASDAY'in içeriğindeki hidroklorotiyazidin gebelik döneminde, özellikle birinci trimesterde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır ve yapılan hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasenta bariyerini geçer. Hidroklorotiyazidin ikinci ve üçüncü trimesterdeki kullanımı farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak, fetal-plasental perfüzyonu bozabilir ve fetal ya da neonatal sarılığa, elektrolit bozukluklarına ve trombositopeniye neden olabilir.

Hidroklorotiyazidin hastalığın seyri üzerindeki olumlu etkisine bakılmaksızın, plasental hipoperfüzyon ve plazma hacmindeki azalma riski nedeniyle gebelik sırasındaki ödem, hipertansiyon ya da preeklampsi tedavisi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid hamile kadınlarda esensiyal hipertansiyon tedavisinde, diğer tedavi seçeneklerinin kullanılamadığı durumlar haricinde, kullanılmamalıdır.

Bu nedenle, gebelik döneminde VASDAY'in kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

VASDAY'in içeriğindeki nebivololün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nebivololün anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. VASDAY'in içeriğindeki amlodipinin insanlarda laktasyon dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

VASDAY'in içeriğindeki hidroklorotiyazid az miktada da olsa süte geçer. Yüksek dozlarda uygulanan tiyazidler, yoğun diüreze neden olabilir ve süt üretimini durdurabilir.

Bu nedenle, emzirme döneminde VASDAY'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

VASDAY'in içeriğindeki nebivololün fertilite üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Bazı dihidropiridin bileşikleri hayvanlarda teratojenik bulunmuş olsa bile sıçan ve tavşan verileri VASDAY'in içeriğindeki amlodipin için teratojenik etkiyi kanıtlamamıştır. Amlodipin, hayvan üreme deneylerinde, insanlara tavsiye edilen maksimum dozun 50 misli doz seviyesinde sıçanlarda doğumu geciktirme ve doğum travayını uzatma dışında toksisite göstermemiştir. VASDAY'in içeriğindeki hidroklorotiyazid için fare ve sıçanlarda her iki cinsiyetle de yapılan çalışmalarda, konsepsiyon ve gebelik boyunca sırasıyla 100 ve 4 mg/kg hidroklorotiyazid maruziyeti, fertilite üzerine olumsuz bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VASDAY'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. VASDAY'in içeriğindeki amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine az veya orta derece etkisi olabilir. Eğer VASDAY alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nebivolol

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 (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensivite

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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, kalp yetmezliği, atriyoventriküler (AV) iletimde yavaşlama/AV blok

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermittant klodikasyon (artış)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Aşağıdaki istenmeyen etkiler aynı zamanda 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 hastalarının %5.2'sine kıyasla, nebivolol hastalarının %5.8'inde kalp yetmezliği şiddetlenmiştir.
- Plasebo hastalarının %1.0'ına kıyasla, nebivolol hastalarının %2.1'inde postüral hipotansiyon bildirilmiştir.
- Plasebo hastalarının %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.

Amlodipin

Amlodipin iyi tolere edilir. Tedavi sırasında en yaygın gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpitasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur. Amlodipin ile yapılan plasebo kontrollü klinik araştırmalarda görülen yan etkiler sistem organ sınıfına göre ve şu sıklık tanımları kullanılarak başlıklar altında toplanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Purpura, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyku basması

Yaygın olmayan: Duygu durum dalgalanmaları, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, yüzde kızarma, uyku basması

Yaygın olmayan: Tat almada bozulma, terlemede artış, hipertoni, hipoestezi/parestezi, periferik nöropati, senkop, tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ödem, çarpıntı (palpitasyon)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, aritmi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, dispne, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Bağırsak hareketlerinde değişiklik, ağız kuruluğu, dispepsi (gastrit dahil), diş eti hiperplazisi, pankreatit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, kaşıntıyı da içeren alerjik reaksiyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrara çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

Bu klinik çalışmalarda amlodipine bağlı klinik olarak anlamlı laboratuvar testlerinde anomali paterni gözlenmemiştir.

Bununla birlikte pazarlama sonrası deneyimlerde amlodipin kullanımı ile ilişkili olarak bazı olgularda hospitalizasyon gerektirecek şiddette sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis veya hepatit ile uyumlu) bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla raporlanan bilinmeyen sıklıktaki istenmeyen etkiler aşağıdaki gibidir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

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 seviyesinde azalma, koma, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, parezi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Ksantopsi, bulanık görme, miyop (ilerlemiş), gözyaşı salgısında azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kardiyak aritmiler, palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon, tromboz, embolizm, şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Solunum distres, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, midede huzursuzluk hissi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, paralitik ileus, flatulans, sialadenit (tükrük bezi iltihabı), pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Kolestatik sarılık, kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Pruritus, purpura, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonu, raş, kutanöz lupus eritematozus, nekrotizan vaskülit, toksik epidermal nekroliz,

Kas-iskelet hastalıkları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmları, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, akut böbrek bozukluğu, interstisyel nefrit, glikozüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Asteni, pireksi, yorgunluk, susama

Araştırmalar

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda değişiklik, kan kolesterol ve trigliserit seviyelerinde yükselme

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivolol

Semptomlar

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

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Serum elektrolit ve kreatinin düzeyleri sık sık izlenmelidir. Gastrointestinal kanalda bulunabilecek rezidüyel emilimi gastrik lavajla, aktif kömür ve laksatif uygulanması ile önlenebilir.

Suni solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin veya metilatropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok, plazma/plazma yerine geçen maddeler ve eğer gerekli ise katekolaminler ile tedavi edilmelidir. Elektrolit dengesizliği doğrulanmalıdır. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika dozu ile veya dobutaminin 2,5 µg/dakika dozu ile başlanarak kaldırılabilir. Refraktör olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu da arzu edilen etkiyi oluşturamazsa intravenöz 50-100 µg/kg glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, enjeksiyon bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu, gerekirse 70 µg/kg/saat dozunda i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli ekstrem bradikardi olgularında kalp pili takılabilir.

Amlodipin

Mevcut veriler, amlodipinin yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümle sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bazı durumlarda mide yıkanması yararlı olabilir. Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir. Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

Hidroklorotiyazid

Semptomlar

Hidroklorotiyazid doz aşımı, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit deplesyonu (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidrasyon ile ilişkilidir. Doz aşımında en sık rastlanan bulgu ve semptomlar, bulantı ve somnolanstır. Hipokalemi, kas spazmlarına neden olabilir ve/veya digital glikozidleri ya da belirli anti-aritmik ilaçlarla birlikte kullanımı, kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Tedavi

Aşırı doz durumunda tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Önerilen önlemler arasında kusturma ve/veya gastrik lavaj bulunur. Dehidrasyon, elektrolit dengesizliği, hepatik koma ve hipotansiyon prosedürlere göre doğrulanmalıdır. Gerekirse solunum yetmezliği için oksijen verilmeli veya suni teneffüs yapılmalıdır. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne derece atıldığına dair bilgi yoktur.

Fare ve sıçanlarda oral hidroklorotiyazid LD_{50} değeri 10 g/kg'dan fazladır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta Blokörler ve Diğer Antihipertansifler

ATC kodu: C07FB

Nebivolol

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 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 atım hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeni ile dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisi korunur. Diğer beta-1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinik geçerliliği tam olarak tespit edilmemiştir.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotel disfonksiyonlu hastalarda asetilkoline NO-aracılı vasküler yanıtı arttırır. Hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, nebivololün intrinsik sempatomimetik aktivitesinin olmadığını göstermiştir.

Aynı zamanda hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, farmakolojik dozlardaki nebivololün membran stabilize edici etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesi veya dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin angina pektorisi giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, tiyazid grubu bir diüretiktir. Tiyazidler, yaklaşık olarak eşdeğer miktarlarda sodyum ve klorür atılımını direkt olarak arttırarak, böbrek tübüllerinde elektrolit geri emilim mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin diüretik aktivitesi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini arttırır, aldosteron sekresyonunu arttırır, sonuçta üriner potasyum ve bikarbonat kaybı artar ve serum potasyumu azalır. 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

<u>Emilim:</u>

Nebivolol

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 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.

Amlodipin
Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Hidroklorotiyazid
Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur (% 65–75). Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorbsiyonu 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.

<u>Dağılım:</u>
Nebivolol
Plazmada, her iki nebivolol enantiomeri başlıca albümine bağlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma SRRR-nebivolol için %98,1, RSSS-nebivolol için ise %97,9'dur.

Amlodipin
Amlodipinin dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

İn vitro çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Hidroklorotiyazid

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:

Nebivolol

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

Amlodipin

Amlodipinin kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7 - 8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Hidroklorotiyazid

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

Eliminasyon:

Nebivolol

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.

Amlodipin

Amlodipinin terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid başlıca renal yol ile atılır. Hidroklorotiyazidin oral 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:

Nebivolol

Nebivolol doğrusal farmakokinetik gösterir. 1-30 mg arasında plazma konsantrasyonları doz orantılıdır.

Amlodipin

Veri mevcut değildir.

Hidroklorotiyazid

Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Nebivolol

Veri mevcut değildir.

Amlodipin

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Hepatik yetmezlik:

Hepatik yetmezliği olan hastalarda amlodipin kullanımına dair oldukça sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalar daha uzun bir yarılanma ömrü ve EAA'da yaklaşık %40-60 oranında artış ile sonuçlanabilen düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Hidroklorotiyazid
Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nebivolol
Klinik öncesi veriler, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel konvansiyel çalışmalar bazında insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Amlodipin
Karsinojenez:
İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Mutajenite:
Mutajenite çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite bozuklukları:
Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m^2 bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatitlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.
*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Hidroklorotiyazid
Fare ve sıçanlarla yapılan, Ulusal Toksikoloji Programı gözetimindeki iki yıllık çalışmalarda hidroklorotiyazidin, dişi farelerde yaklaşık 600 mg/kg/gün dozuna kadar, erkek fare ve dişi sıçanlarda yaklaşık 100 mg/kg/gün dozuna kadar karsinojenik etki gösterdiğine dair kanıta rastlanmamıştır. Bununla birlikte Ulusal Toksikoloji Programı, kesin olmamakla birlikte erkek farelerde hepatokarsinojenisiteye dair kanıt bulmuştur.

Hidroklorotiyazid, *Salmonella typhimurium* suşlarının *in vitro* Ames mutajenite testlerinde, Çin hamsterı ovaryumunda kromozomal aberasyon testinde ve fare germinal hücre kromozomları, Çin hamsterı kemik iliği kromozomları ve cinsiyete bağlı *Drosophilla* letal geni kullanılarak yapılan *in vivo* testlerde genotoksik bulunmamıştır. Sadece 43-1300 μg/mL hidroklorotiyazid kullanılarak yapılan in vitro Çin hamsterı ovaryumu (klastojenite) ve fare lenfoma hücresi (mutajenite) testlerinde ve *Aspergillus nidulans* ayrılmama testinde pozitif sonuçlar gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Aerosil 200
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Opadry II 85G32330 yellow içeriği;

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit (E 171)
- Polietilen glikol
- Lesitin (soya) (E 322)
- Sarı demir oksit (E 172iii)
- Kinolin sarısı alüminyum lak (E 104)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VASDAY, 30 ve 90 film kaplı tablet içeren Opak PVC / Alüminyum blister ambalajlarda 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 Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 482 24 78
e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/308

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ