Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/485/amloneb-10mg-10mg-30-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C07FB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMLONEB 10 / 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablette 10 mg nebivolole eşdeğer miktarda 10,90 mg nebivolol HCl ve 10 mg amlodipin'e eşdeğer miktarda 13,86 mg amlodipin besilat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	18,00 mg
Laktoz monohidrat	148,24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, bir yüzünde 10/10 yazılı bikonveks, yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amlodipin ya da nebivolol monoterapisi ile yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan esansiyel hipertansiyon hastalarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nebivolol için önerilen başlangıç dozu günde bir defa 2.5 - 5 mg'dır. Yeterli derecede kan basıncı sağlanamayan hastalarda doz, doktor tarafından iki hafta aralıklarla 10 mg'a kadar artırılabilir. Nebivolol için önerilen maksimum günlük doz 10 mg'dır. Kan basıncını düşürücü etkisi tedavinin 1-2 haftasından sonra ortaya çıkmaya başlar. Bazen, optimal etkiye ancak 4 hafta sonra erişilebilir.

Amlodipin için önerilen başlangıç dozu günde bir defa 5 mg'dır. Doktor tarafından hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a arttırılabilir. Amlodipin ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde amlodipin dozunun ayarlanması gerekmez.
AMLONEB her gün aynı saatte alınmalıdır.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
AMLONEB yeterli miktarda su ile birlikte alınmalıdır. Tabletler çiğnenmemeli ve kırılmamalıdır.
AMLONEB tek başına veya besinlerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda nebivololün başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz, 5 mg'a artırılabilir**.**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda amlodipinin plazma düzeylerinde bir farklılık görülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlamasına gerek yoktur. Amlodipin diyaliz ile atılmaz.

Karaciğer yetmezliği:
Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir defa 2.5 mg'dır. Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilemediğinden AMLONEB dikkatli kullanılmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma olmadığından bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve adolesanlarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için nebivololün 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

- Nebivolol, amlodipin ya da AMLONEB'in içerdiği herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda,
- Kardiyojenik şok, klinik olarak belirgin aortik stenozu, stabil olmayan angina durumlarında,
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozukluğunda,
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya i.v. inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği durumlarında,
- Hasta sinus sendromu, sino-atrial blok dahil,
- İkinci ve üçüncü dereceden kalp bloğu (kalp pili olmadan),
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olanlarda,
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma,
- Metabolik asidoz,
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önceki kalp atım hızı < 60 atım/dakika),
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg),
- Şiddetli periferik dolaşım bozukluğu,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her bir bileşene ait uyarı ve önlemler aşağıda belirtilmiştir;

Nebivolol

Anestezi

İndüksiyon ve intübasyon 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.

Siklopropan, eter ve trikloretilen gibi miyokard depresyonuna neden olan bazı anestezikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Vagal reaksiyonlara karşı hasta intravenöz atropin uygulaması ile hasta korunabilir.

Kardiyovasküler

Genel olarak, beta-adrenerjik antagonistler tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği 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 alevlenmelerinin yaşanmasını önlemek amacıyla başka bir tedavi eş zamanlı olarak başlamalıdır.

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

Beta-antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar:
• Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermittent klaudikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;

• Beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı, birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda,
• Alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonu baskısız kalacağından Prinzmetal anginası olan hastalarda: Beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını arttırabilir ve süresini uzatabilirler.
Nebivolol genellikle, fenilalkilamin türevi kalsiyum kanal blokörü verapamil ve benzotiyazepin türevi kalsiyum kanal blokörü diltiazem, sınıf I anti aritmik 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, havayollarındaki konstriksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

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

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

Nebivolol ile kronik kalp yetmezliği tedavisine başlanması, hastaların düzenli olarak gözlem altında tutulmasını gerektirmektedir. İlaçla tedaviye başladıktan sonra tedavi aniden sonlandırılmamalıdır.

Amlodipin

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması aşamalıdır. Bu sebeple oral kullanımından sonra nadir olarak akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu ve/veya hipertropik kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörlerde olduğu 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 aşamalı olarak azaltılmalıdır.

Hamile kadınlarda, laktasyon dönemindeki hastalarda ve çocuklarda yeterli araştırmalar yapılmamıştır. Bu kişilerde zorunlu olmadıkça kullanılması önerilmez.

Refleks taşikardi görülebilir.

Tedaviye başlandıktan sonra 2-3 hafta içerisinde periferik ödem görülme sıklığı fazladır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım
Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, iskemik etyolojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak artırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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. Hipertansif krizde amlodipin kullanımının etkinlik ve güvenliği belirlenmemiştir.

Sodyum uyarısı;
AMLONEB her bir tabletinde 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Laktoz uyarısı;
AMLONEB'in her bir tabletinde 140,6 mg laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nebivolol

Farmakodinamik etkileşimler
Kontrendike olan kombinasyonlar
Floktafenin (NSAİİ): Beta blokörler, floktafenin neden olabileceği hipotansiyon ve şokla ilişkili kompanse edici (telafi edici) kardiyovasküler reaksiyonları engelleyebilir.

Sultoprid (antipsikotik) ventriküler aritmi riskinin artmasından dolayı, nebivolol sultoprid ile birlikte kullanılmamalıdır.

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.
Verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal blokörü: Kontraktilite ve atriyoventriküler iletim üzerinde olumsuz etki β-blokör tedavisi gören hastalarda gerçekleştirilen intravenöz verapamil uygulaması şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler blok gelişimine neden olabilir.

Santral etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Santral etkili antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanımı, santral sempatik tonusta meydana gelecek bir azalma ile kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon). 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—uçucu halojenler: Beta-adrenerjik antagonistlerin anesteziklerle birlikte kullanılması refleks taşikardiyi zayıflatabilir ve hipotansiyon riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta blokör tedavisini aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın AMLONEB kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

Baklofen (antispazmatik ilaç), amifostin (antineoplastik yardımcı ilaç): Antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında kan basıncındaki düşme artabilir. Antihipertansiflerin dozları buna göre ayarlanmalıdır.

Meflokin (antimalaryal ilaç): Teorik olarak beta adrenerjik blokör ajanlarla birlikte kullanılmasıyla QTc aralığının uzayabileceği düşünülmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivolol glukoz düzeyini etkilememesine rağmen, eş zamanlı kullanımı bazı hipoglisemi semptomlarını gizleyebilir (çarpıntı, taşikardi).

Birlikte kullanılabilecek kombinasyonlar
Digital 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. Kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskindeki artış da göz ardı edilmemelidir.

Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklikler, barbitüratlar ve fenotiazinler), organik nitratlar ve diğer antihipertansifler: 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. Günde küçük antitrombotik dozlarda (örn., 50 mg veya 100 mg) asetilsalisilik asit kullanılabilir.

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 engellenmeden 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, kinidin, terbinafin, bupropion, klorokin ve levomepromazin ile eş zamanlı kullanım, artmış aşırı bradikardi ve advers olay riskini de beraberinde getiren yükselmiş plazma nebivolol düzeylerine yol açabilir.

Simetidin ile birlikte uygulaması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. Ranitidinle birlikte uygulanması nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir.

Nebivololün yemeklerle, antiasitlerin de yemekler arasında alınması koşuluyla iki uygulama beraber reçetelendirilebilir.

Nebivololün nikardipin ile kombinasyonu, klinik etkilerini değiştirmeden, her iki ilacın plazma düzeylerini hafifçe artırmıştır. Birlikte alkol, furosemid veya hidroklorotiyazid uygulaması nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivolol varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

Amlodipin

Amlodipinin, tiazid diüretikler, alfa blokörler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilaltı nitrogliserin, non-steroidal antiinflamatuarlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte kullanımında etkileşme gözlenmemiştir.

Amlodipinin digoksin veya simetidin ile kombine kullanımına ait herhangi bir etkileşim durumu da bildirilmemiştir.

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

Sağlıklı gönüllü erkeklerde amlodipinin varfarin ile birlikte verilmesi, varfarinin protrombin zamanı üzerine etkisini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

Azol antifungaller (itrakonazol, ketokonazol, flukonazol), eritromisin ve diğer sitokrom P450 izoenzim 3A4 inhibitörleri amlodipin metabolizmasını inhibe edebilir.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipin'in 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 artıracağı söylenemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır; ancak bu etkileşimle bağlantılı yan etkiler rapor edilmemiştir.

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.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediğini göstermiştir.

İlaç/Laboratuvar Testi Etkileşimleri: Bilinen etkileşim yoktur.

Rifampin (ve diğer potansiyel enzim indükleyiciler) amlodipin metabolizmasını artırır.

Kalsiyum ise kanal blokörlerinin hipotansif etkisini azaltabilir.

Karbamazepin, fenitoin ile amlodipinin düzeyleri/etkileri azalabilir.

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

Amlodipin, östrojenik etkili dong quai, hipertansiyonu artırabilen efedra, yohimbe ve ginseng, antihipertansif etkiyi artırabilen sarımsak ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AMLONEB'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, amlodipinin gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

AMLONEB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

AMLONEB'in içeriğindeki nebivololün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan 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.

Fetus ve yenidoğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, beta-1-selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

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

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

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

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nebivololün sütle atıldığını göstermiştir. Nebivolol ve amlodipinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Amlodipin'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. Bu sebeple, emzirme döneminde AMLONEB'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

AMLONEB'in içeriğindeki nebivolol ve amlodipin'in üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AMLONEB nadiren sersemliğe neden olabilir ve konsantrasyon kabiliyetini bozabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nebivolol ve amlodipin ile ayrı ayrı yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler;

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki bağlantı kullanılarak sıklık sırasına göre sıralanırlar; çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Nebivolol

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensivite

Psikiyatrik hastalıkları

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 iletimi/AV blok

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermittent klaudikasyon (artma)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal 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: Anjiyonörotik ödem, psöriyazis

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Impotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Amlodipin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, duygulanım değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında), baş dönmesi, uyku hali

Yaygın olmayan: Senkop, tremor, disguzi, parestezi, hipoestezi

Çok seyrek: Periferal nöropati, hipertoni

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görmede bulanıklık (diplopi dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Çarpıntı

Çok seyrek: Miyokart infarktüsü, aritmi (bardikardi, ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon dahil)

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, kusma

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi, barsak hareketlerinde değişiklik (konstipasyon ve diyare dahil), ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit, gingival hiperplazi, gastrit

Hepato-biliyer hastalıkları

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (pruritus), deride renk değişikliği, ürtiker, ekzantem, raş

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, ekzolyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu, Quincke ödemi, fotosensitivite

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Bileklerin şişmesi

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

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

Üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotens, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni, ağrı, keyifsizlik

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo alımı, kilo kaybı

* Çoğunlukla kolestaz ile uyumlu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivolol

Nebivololün aşırı dozuna ilişkin veri yoktur.

Semptomlar

Beta-blokörlerle aşırı semptomlar şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Gastrointestinal kanalda hala bulunabilecek herhangi bir ilaç kalıntısının emilimi gastrik lavajla önlenmeli 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, ketakolaminlerle tedavi edilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika dozunda başlanarak veya dobutamin ile 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, bir saat içinde tekrarlanmalı, ve bunu gerekirse 70 µg/kg/saat dozunda i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir kalp pili takılabilir.

Amlodipin

Amlodipinin doz aşımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak eldeki veriler, aşırı periferik vazodilatasyon ve buna bağlı olarak gelişen uzun süreli hipotansiyon ve bradikardi oluşabileceğini göstermektedir.

Tedavi

Böyle bir durumda kalp ve solunum fonksiyonlarının izlenmesi, alt ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin izlenmesi gerekir. Amlodipin proteine yüksek oranda bağlanacağı için diyaliz yararlı olmayabilir. Bazı durumlarda midenin yıkanması yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta blokör ilaçlar ve antihipertansifler; kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C07AB12 (Nebivolol) ve C08CA01(Amlodipin)

Nebivolol

Nebivolol selektif bir beta-blokördür.

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 endotelyal 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±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)

Araştırmalar farmakolojik dozlarda nebivololün membran stabilize edici etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalar, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesi ve dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Amlodipin

Amlodipin uzun etki süreli, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Amlodipin damar düz kas membranındaki hem voltaja bağımlı, hem de frekansa bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Böylece düz kas hücresine kalsiyum girişini önler; bu da periferik vasküler sistemde vazodilatasyona yol açar. Dilatasyon özellikle arteriyollerde belirgindir. Sonuçta total periferik direnç dolayısıyla kalbin karşı karşıya kaldığı yük ve oksijen tüketimi

azalır. Vazodilatör etki ile genişleyen koroner damarlar, iskemik miyokardın kanlanmasını artırırlar. Amlodipin total periferik direnci düşürerek, kalbin iş yükünü azaltır ve miyokardın oksijen tüketimini düşürür. Bu özelliklerinden dolayı hipertansiyonda, stabil ve prinzmetal anginada yararlı etkiler oluşturmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Nebivolol

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Nebivolol, kısmen aktif hidroksi-metabolitleri olmak üzere ileri derecede metabolize edilir. Nebivolol alisiklik ve aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. N-dealkilasyon ile oluşan hidroksi metabolitlerine, glukuronidasyon ile glukuronitlerine dönüşür. Nebivololün aromatik hidroksilasyon ile metabolizması CYP2D6 bağımlı genetik oksidatif polimorfizm gösterir. Nebivololün oral biyoyararlanımı hızlı metabolize edicilerde ortalama %12, yavaş metabolize edicilerde ise hemen hemen tamdır. Kararlı-durumda ve aynı doz düzeyinde, değişmemiş nebivololün doruk plazma konsantrasyonu hızlı metabolize edicilere oranla yavaş metabolize edicilerde 23 kez daha yüksektir. Değişmemiş ilaç artı aktif metabolitler dikkate alındığında, doruk plazma konsantrasyonlarındaki fark 1.3 ila 1.4 kattır. Metabolizma hızlarındaki varyasyon nedeniyle AMLONEB'in dozu her zaman hastanın bireysel gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Dolayısıyla yavaş metabolize ediciler daha düşük dozlara gereksinim duyabilirler.

Hızlı metabolize edicilerde, nebivolol enantiomerlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 10 saattir. Yavaş metabolize edicilerde, bunların yarı ömürleri 3-5 kez daha uzundur. Hızlı

metabolize edicilerde, RSSS-enantiomerlerinin plazma düzeyleri SRRR-enantiomerlerinden biraz daha fazladır. Yavaş metabolize edicilerde bu fark daha büyüktür. Hızlı metabolize edicilerde her iki enantiomerin hidroksi metabolitlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 24 saattir ve yavaş metabolize edicilerde 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.

Nebivololün farmakokinetiği yaş ile etkilenmez.

Eliminasyon:
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 2.5 mg- 20 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Amlodipin

Amlodipin besilat antihipertansif bir ilaç olup metanolde kolayca, etanolde kısmen, suda ve 2-propanol'de az çözünen beyaz, beyazımsı kristal tozdur.

Emilim:
Amlodipin oral uygulamayı takiben yavaş bir şekilde ve tam olarak emilir, 6-12 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Kararlı durum konsantrasyonlarına 7 - 8 günde ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır. Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Dağılım:
Amlodipinin dağılım hacmi 21 L/kg'dır ve plazma proteinlerine %93-98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
Karaciğerde ileri derecede ve yavaş olarak metabolize edilir ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Biyotransformasyonun başlangıcında dihidropiridin oksidasyonu gerçekleşir, ikinci aşamada 2-aminoetil yan zincirinin oksidatif deaminasyonu izler.

Eliminasyon:

İlacın %10'u ve metabolitlerinin %60'ı idrarla, %20 - 25'i dışkı ile atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 35 - 40 saattir. Karaciğer sirozlu hastalarda ve yaşlılarda amlodipinin eliminasyonu anlamlı biçimde azalır, bazı durumlarda birikme olabilir, eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve eğri altı alan (EAA) artar.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipinin uygulanan oral dozlarıyla maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve EAA_{0-72} arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktadır ve farmakokinetik profili doğrusaldır. Amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri, günde bir defa kullanım için potansiyel olarak uygun olduğunu göstermektedir.

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, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda %53 oranında (KrKl < 30 mL/dak., n=5) azalmıştır. Diyaliz hastalarında çalışmalar yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nebivolol

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

Erkek sıçan ve farelere nebivolol ≥ 40 mg/kg/gün dozu (insanlara önerilen dozun sırasıyla, 10 ve 5 katı) verildiğinde spermatogenezis üzerine etkisi gözlenmiştir. Bu etkilerin sıçanlarda tersine çevrilemez olduğu ve 4 haftalık iyileşme sürecinde kötüleştiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, nebivolol etkisinin farelerin spermlerinde kısmen iyileştirilebilir olduğu gözlenmiştir.

Amlodipin

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlarda yapılan hayvan üreme çalışmalarında yüksek dozlarda doğumda gecikme, doğum sırasında zorlanma, sağ kalan fetus ve yavru sayısında azalma gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz
Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Silikon dioksit (Aerosil 200)
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25^{o}C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 tablet Opak PVC Alüminyum Blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beseri 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

Ulm İlaç San. Tic. Ltd. Şti.
General Ali Rıza Gürcan Cad.
Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No 2/2
Güngören /İSTANBUL
Telefon: 0 212 481 94 91
Faks: 0 212 481 94 91
info@ulmilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

243/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ