

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASCURA 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 10 mg nebivolol'e eşdeğer 10.90 mg nebivolol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 137,206 mg
Kroskarmelloz sodyum: 18,400 mg
Sodyum lauril sülfat: 0,230 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çift çentikli, diğer yüzü çentiksiz tabletler.

Tabletler dörde bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

Kronik kalp yetmezliği

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Hipertansiyon

Yetişkinler

Önerilen doz genellikle günde 5 mg'dır. Tercihen her zaman günün aynı saatinde alınmalıdır. Kan basıncını düşürücü etkisi tedavinin 1-2 haftasından sonra ortaya çıkmaya başlar. Bazen, optimal etkiye ancak 4 hafta sonra erişilebilir. Kan basıncında ilave azalma isteyen hastalarda, 2 haftalık aralıklarla doz 40 mg'a kadar çıkartılabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyonu

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

Kronik kalp yetmezliği (KKY)

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

Hastalarda, son 6 hafta içerisinde akut yetersizlik yaşamaksızın stabil kronik kalp yetersizliği olması gereklidir. Diüretikler ve/veya digoksin ve/veya ADE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II antagonistleri gibi kardiyovasküler ilaç tedavisi gören hastalarda, VASCURA ile tedaviye başlamadan önceki iki hafta boyunca bu ilaç dozlarının stabilize edilmesi gerekmektedir.

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

Günde bir kez alınan 1.25 mg nebivolol önce günde bir kez 2.5 mg'a, sonra günde bir kez 5 mg'a ve daha sonra günde bir kez 10 mg'a yükseltilir. Maksimum tavsiye edilen doz günde bir kere 10 mg nebivololdür.

Hastanın klinik durumunun stabil kalmasını sağlamak için (özellikle kan basıncı, kalp hızı, iletim bozuklukları ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine dair gözlenecek belirtiler açısından), tedavinin başlatılması ve sonraki doz artışları en az 2 saatlik bir süreçte izlenmelidir.

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

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

Stabil kronik kalp yetersizliğinin nebivolol ile tedavisi genellikle dñnemli bir tedavidir.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin ne kadar devam edeceğine hekim karar vermelidir.

Uygulama şekli:

VASCURA günün herhangi bir saatinde a veya tok karnına ağızdan alınabilir.

Tabletler yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Tableti her gün tercihen aynı saatte almaya çalışınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B) d-Nebivololün tepe plazma konsantrasyonu 3 kat, maruz kalma (EAA) 10 kat artar; klerens % 86 azalır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu azaltılmalıdır; önerilen başlangıç dozu günde tek doz 2.5 mg'dır; gerekirse yukarıya doğru titrasyon dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda VASCURA kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç hastalar karşılaştırıldığında etkinlik veya advers olay insidansında bir farklılık gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- VASCURA'nın etkin maddesine veya içindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozukluğunda.
- Akut kalp yetersizliği, kardiyojenik şok veya i.v inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetersizliği durumlarında kontrendikedir.

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

- Hasta sinüs sendromu, sino-atrial blok dahil
- İkinci ve üçüncü dereceden blok (kalp pili olmadan)
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olanlarda
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma
- Metabolik asidoz
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dakika).
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)

- Şiddetli periferik dolaşım bozukluğu.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Anestezi

Beta blokajın sürdürülmesi indüksiyon ve intübasyon sırasındaki aritmi riskini azaltır.

Eğer cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta-adrenerjik antagonistler en az 24 saat önce kesilmelidir.

Eğer VASCURA kullanımına ameliyat sırasında devam edilecekse siklopropan, eter ve trikloretilen gibi miyokard depresyonuna neden olan bazı anestezikler kullanılırken hastalar çok yakın monitorize edilmelidirler. Önemli bir ameliyat öncesinde beta-blokör tedavisi kesilecek ise genel anestezi ve cerrahi işlemlerin riski artabilir.

Kardiyovasküler

VASCURA ile tedavi gören koroner arter hastalığı olan hastalar tedavinin aniden kesilmemesi için uyarılmalıdırlar. Beta-blokör tedavisinin aniden kesildiği koroner arter hastalığı olan hastalarda anjinaların şiddetli bir şekilde alevlenmesi, miyokard enfarktüsü ve ventriküler aritmiler bildirilmiştir. Miyokard enfarktüsü ve ventriküler taşikardi, öncesinde anjina pektorisin alevlenmesi ile birlikte ortaya çıkabilir veya bir alevlenme olmadan da ortaya çıkabilir. Açık bir şekilde koroner arter hastalığı olmayan hastalarda bile tedavinin aniden kesilmemesi ve yarıda bırakılmaması için dikkatli olunmalıdır. Tedavinin kesilmesi planlandığında, hastalar dikkatli bir şekilde gözlenmeli ve fiziksel aktivitelerini en aza indirmeleri tavsiye edilmelidir. VASCURA mümkünse 1 ila 2 hafta içerisinde gitgide azaltılarak kesilmelidir. Anjina kötüleşir veya akut koroner yetmezlik gelişirse VASCURA'nın hemen en azından geçici olarak tekrar verilmesi önerilir.

Kompanse konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, VASCURA dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği kötüleşirse ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

VASCURA'nın anjina pektorisin olan veya yeni miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda çalışması yapılmamıştır.

Bronkospastik hastalıklar

Genellikle bronkospastik hastalığı olan hastalar beta-blokör kullanmamalıdırlar.

Periferik vasküler hastalıklar

Beta-blokörler periferik vasküler hastalığı olan hastalarda arteriyel yetersizliğe neden olabilir veya semptomlarını artırabilirler. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Metabolik/Endokrinolojik

Beta-blokörler hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpasyon) maskeleyebileceğinden, şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır. Spontan hipoglisemisi olan

hastalar veya insülin veya oral hipoglisemik ajan tedavisi gören diyabetik hastalarda VASCURA dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Beta-blokörler hipertiroidizmin bazı semptomlarını (taşikardi) maskeleyebilirler. Beta-blokerlerin ani bir şekilde kesilmesi hipertiroidizm semptomlarını alevlendirebilir veya bir tiroid fırtınası başlatabilir.

Diğer

Beta-blokerle birlikte eş zamanlı olarak verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır; EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Şiddetli anafilaktik reaksiyon hikayesi olan ve beta-bloker tedavisi olan hastalar, çeşitli allerjenlere karşı daha fazla reaksiyon verebilirler. Bu hastalar allerjik reaksiyonları tedavi etmek için kullanılan epinefrinin mutlak dozlarına yanıtız kalabilirler.

Bilinen veya şüphe edilen feokromasitoması olan hastalarda beta-bloker tedavisinden önce alfa-bloker başlanmalıdır.

Hastalar VASCURA'yı önerildiği gibi düzenli ve sürekli bir şekilde kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Hastalar hekimlerine danışmadan VASCURA tedavisine ara vermemeli veya tedaviyi kesmemelidirler.

Hastalar nefes alıp vermede zorluk yaşarlarsa, kilo alma veya nefes darlığında artış veya belirgin bradikardi gibi konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesini gösteren semptomlar veya bulgular gelişirse hekimlerine danışmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

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

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların nebivololün plazma seviyelerini artırmaları beklenebilir. VASCURA bu enzimi indükleyen veya inhibe edenler ile birlikte eş zamanlı kullanıldığında hastalar yakından takip edilmeli ve nebivololün dozu kan basıncının durumuna göre ayarlanmalıdır (örn. Kinidin, propafenon, fluoksetin, paroksetin).

Kalsiyum antagonistleri / Anti-aritmikler: VASCURA'yı, miyokard depresyonu yapan veya AV iletimi inhibe eden (örn. bazı kalsiyum antagonistleri; fenilalkilamin sınıfı [verapamil] ve benzodiyazepin sınıfı [diltiazem]) ilaçlar veya antiaritmik (disopiramat) ilaçlarla eş zamanlı

olarak kullanırken dikkatli olunmalıdır. Hem dijital glikozidler hem de beta-blokerler atrioventriküler iletimi yavaşlatırlar ve kalp atım sayısını düşürürler. Bu nedenle eş zamanlı kullanılmaları bradikardi riskini artırabilir.

VASCURA diğer beta-blokerler ile birlikte verilmemelidir.

Rezerpin veya guanetidin: Rezerpin veya guanetidin gibi katekolamin-azaltıcı ilaç kullanan hastalar yakından takip edilmelidir.

Klonidin: VASCURA ve klonidin kullanan hastalarda, klonidinin kademeli doz artırımından önceki birkaç gün VASCURA kesilmelidir.

Digoksin: 14 sağlıklı yetişkin gönüllüde 10 gün boyunca VASCURA (10 mg günde tek doz) ve digoksinin (0.25 mg günde tek doz) eş zamanlı verilmesi nebivolol veya digoksinin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Varfarin: 10 gün boyunca VASCURA (10 mg günde tek doz) verilmesi nebivolol veya 10 mg tek doz R- veya S-varfarin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Diüretikler: Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 10 gün boyunca VASCURA (10 mg günde tek doz) ve furosemid (40 mg tek doz), hidroklorotiyazid (25 mg günde tek doz 10 gün boyunca) veya spironolakton (25 mg günde tek doz 10 gün boyunca) eş zamanlı verilmesi herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Ramipril: 15 sağlıklı yetişkin gönüllüde 10 gün boyunca VASCURA (10 mg günde tek doz) ve ramiprilin (5 mg günde tek doz) eş zamanlı verilmesi herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Losartan: 20 sağlıklı yetişkin gönüllüde VASCURA (10 mg tek doz) ve losartanın (50 mg tek doz) eş zamanlı verilmesi herhangi bir farmakokinetik etkileşime yol açmamıştır.

Fluoksetin: CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetinin 10 sağlıklı gönüllüde tek doz 10 mg nebivolol öncesinde 21 gün boyunca günde 20 mg verilmesi, d-nebivololün C-max'ını 3 kat ve AUC'sini 8 kat artırmıştır. Fluoksetin ve VASCURA birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Histamin-2 Reseptör Antagonistleri: 5 mg tek doz nebivololün farmakokinetiği, 150 mg günde iki kez verilen ranitidinden ektilenmemiştir. Simetidin (400 mg günde iki kez), d-nebivololün plazma seviyelerinde % 23 artışa neden olur.

Kömür: 10 mg tek doz nebivololün farmakokinetiği, aktive edilmiş kömürün tekrarlanan uygulamalarından (nebivolol verilmesinden 4,8,12,16,22,28,36 ve 48 saat sonra) ektilenmemiştir.

Sildenafil: Nebivololün sildenafil ile birlikte verilmesi, sildenafilin AUC ve C-max'ını sırasıyla % 21 ve % 23 azaltır. Sildenafilin d-nebivololün AUC ve C-max'ı üzerindeki etkisi azdır (< % 20).

Diğer: Hipertansif hastalardan elde edilen farmakokinetik analizlerin sonucunda şu ilaçların nebivololün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır: asetaminofen, asetilsalisilik asit, atorvastatin, esomeprazol, ibuprofen, levotiroksin sodyum, metformin, sildenafil, simvastatin veya tokoferol.

Protein bağlanması: Yüksek konsantrasyonlarda diyazepam, digoksin, difenilhidantoin, enalapril, hidroklorotiyazid, imipramin, indometazin, propranolol, sulfametazin, tolbutamid veya varfarin varlığında *in-vitro* olarak nebivololün insan plazması proteinlerine bağlanmasında anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Bu ilave olarak nebivolol şu ilaçların protein bağlanma oranlarını etkilememiştir: diazepam, digoksin, difenilhidantoin, hidroklorotiyazid, imipramin veya varfarin.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer tedavi sırasında hamile kalınırsa, VASCURA kullanımını sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

Nebivolol hidroklorür'ün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Genel olarak beta-adrenoseptör blokörler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma yada erken doğum ile bağlantılı plasental perfüzyonu azaltır. Fetus ve yeni doğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, beta₁-selektif adrenoseptör blokörleri tercih edilmelidir.

VASCURA 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.

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneği/ Fertilite
Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VASCURA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yoktur. Farmakodinamik çalışmalar Nebivolol'un psikomotor fonksiyonu etkilemediğini göstermiştir. Araç veya makine kullanırken bazen baş dönmesi ve yorgunluk hissinin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, Sistem Organ Sınıfına göre sıralanmış ve şu sıklık tanımları kullanılarak başlıklar altında toplanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Hipertansiyon

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyonötik ödem, hipersensivite

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları:

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

Vasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermitant kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Ürogenital hastalıkları:

Yaygın olmayan: Eretil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın: Yorgunluk, ödem

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

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 ekstremitte ödemi bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

VASCURA'nın doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Semptomlar

Beta-blokörlerle aşırı doza bağlı semptomları şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliğidir.

Tedavi

Aşırı doz veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Gastrointestinal kanalda hala bulunabilecek herhangi bir ilaç kalıntısının emilimi gastrik lavajla önlenmeli, aktive edilmiş kömür ve bir laksatif uygulanmalıdır. Suni solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin veya metilatropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok plazma/plazma substituentleri ve gerekli ise, katekolaminlerle tedavi edilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika 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 pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta Blokör İlaçlar

ATC kodu: C07AB12

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

- Kompetitif ve selektif bir beta-reseptör antagonistidir. Bu etki SRRR-enantiomerine (*d*-enantiomeri) bağlıdır.
- 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 nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasında kalp debisi korunur.

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

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) bozukluk olan ya da olmayan (ortalama SVEF: 36 ± 12.3) Dağılım şu şekildedir: hastaların %56'sında %35'in altında SVEF, hastaların %25'inde %35 ile %45 arası SVEF ve hastaların %19'unda %45'in üzerinde SVEF), 70 yaş ve üzerindeki 2128 stabil kronik kalp yetersizliği hastasında gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında, 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 (ortalama süre: 18 ay). Nebivololün etkisinin çalışma popülasyonun yaş, cinsiyet ya da sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu değerlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Nebivolol, CYP2D6 ile hidroksilasyon ve glukuronidasyon dahil birçok yol ile metabolize olur. Aktif izomerin (d-nebivolol) CYP2D6'yı kapsamlı metabolize edicilerdeki (çoğunluk) yarılanma ömrü 12 saat, zayıf metabolize edicilerdeki ise 19 saattir ve bu kişilerde d-nebivolole maruz kalma büyük ölçüde artar.

Emilim: Mutlak biyoyararlanım tespit edilememiştir. Hızlı metabolize ediciler ve yavaş metabolize edicilerde yaklaşık olarak dozdan 1.5 ila 4 saat sonra nebivololün doruk plazma konsantrasyonları elde edilir. Yemek nebivololün farmakokinetiğini etkilemez. VASCURA yemeklerle veya aç karnına alınabilir.

Dağılım: Nebivololün plazma proteinlerine bağlanma oranı *in-vitro* olarak % 98'dir. Çoğunlukla albumine bağlanır ve bu bağlanma nebivolol konsantrasyonlarından bağımsızdır.

Biyotransformasyon: Nebivolol, sitokrom P4502D6 yoluyla esas olarak direkt glukuronidasyon ve daha az derecede N-dealkilasyon ve oksidasyon yolu ile metabolize edilir.

Eliminasyon: ¹⁴C-nebivololün tek doz oral uygulamasından sonra, kapsamlı metabolize edicilerde dozun %38'i idrarla, %44'ü feçesle; zayıf metabolize edenlerde dozun % 67'si idrarla, % 13'ü feçesle atılır. Esasen, tüm nebivolol, çeşitli oksidatif metabolitler veya onların glukuronid konjugasyonları şeklinde atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Laktoz monohidrat
Prejelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil metil selüloz
Polisorbat 80
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutu içerisinde blister (PVC/aluminyum blister) ambalajlarda 28 tablet içerir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel : (0216) 564 80 00
Faks : (0216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2017/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 01.02.2017

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ