

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NEBİNORM 5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde

Her bir tablet 5 mg nebivolole eşdeğer 5.45 mg nebivolol hidroklorür içerir.

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat	142.00 mg
Kroskarmelloz sodyum	13.80 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz, yuvarlak ve her iki yüzeyindeki kenarları içe doğru eğimli tablet. Bir yüzünde iki çentik bulunur.

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon
Esansiyel hipertansiyonun tedavisi.
- Kronik kalp yetmezliği
70 yaş veya üstündeki hastalarda standart tedavilere ilave olarak stabil hafif ve orta şiddette kronik kalp yetmezliğinin tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

Erişkinler

Doz günde bir tablettir (5 mg). Tercihen günün hep aynı saatinde alınmalıdır.

Kan basıncını düşürücü etkisi tedavinin 1-2 haftasından sonra belirgin hale gelir. Bazen optimal etkiye ancak 4 hafta sonra ulaşılır.

Diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon:

Beta blokörler tek başına kullanılabilirler gibi diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte de kullanılabilir. Bugüne kadar additif bir antihipertansif etki nebivolol 5 mg, hidroklorotiazid 12.5-25 mg ile kombine edildiğinde gözlenmiştir.

Kronik kalp yetmezliği

Stabil kronik kalp yetmezliğinin tedavisi, dozun dereceli titrasyonu ile başlar ve optimal bireysel idame dozuna ulaşıncaya kadar devam edilir.

Hastalarda son altı hafta içinde akut yetersizlik yaşamaksızın stabil kronik kalp yetmezliği olması gereklidir.

Tedaviyi yapan hekimin kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde deneyimli olması gerektiği önerilmektedir.

Diüretikler ve/veya digoksin ve/veya ADE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II antagonistleri dahil olmak üzere kardiyovasküler ilaç tedavisi almakta olan hastalarda, nebivolol tedavisine başlanmadan önce iki hafta boyunca bu ilaçların dozlarının stabilize edilmesi gerekmektedir.

Başlangıç titrasyonu hasta toleransına bağılı 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. Önerilen maksimum doz günde bir kez 10 mg'dır.

Tedavinin başlatılması ve her doz artışı deneyimli bir hekimin kontrolünde ve en az 2 saat süreyle gözetim altında tutularak yapılmalıdır, böylece klinik durumun stabil kalması garanti altına alınır (özellikle kan basıncı, kalp atım hızı, iletim bozuklukları, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi belirtileri açısından).

Advers olay oluşumu tüm hastaların önerilen maksimum doz ile tedavi görmesine engel olabilir. Gerektiği taktirde, ulaşılan doz kademeli olarak azaltılabilir ve uygun şekilde yeniden uygulanabilir.

Doz yükseltme evresinde kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ya da intolerans gelişmesi durumunda önce nebivolol dozunun azaltılması, ya da gerektiği taktirde tedavinin derhal kesilmesi önerilir (şiddetli hipotansiyon, akut pulmoner ödem ile birlikte kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, kardiyojenik şok, semptomatik bradikardi ya da AV blok).

Stabil kronik kalp yetmezliğinin nebivolol ile tedavisi genellikle uzun süreli bir tedavidir.

Kalp yetmezliğinde geçici olarak şiddetlenmeye yol açabileceğinden nebivolol ile tedavi aniden kesilmemelidir. Eğer tedavinin sonlandırılması gerekli ise, doz haftalık olarak yarıya indirilerek kademeli olarak azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

Tablet yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır (örneğin bir bardak su). Tabletler yemeklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hipertansiyon

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerektiği taktirde, günlük doz 5 mg'a yükseltilebilir.

Karaciğer yetmezliği ya da karaciğer işlev bozukluğu olan hastalar ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu yüzden bu hastalarda NEBİNORM kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Kronik kalp yetmezliği

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliğinde maksimum tolere edilebilir doz düzenlemesi yapıldıktan sonra doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$) bu ilacın kullanımına dair herhangi bir deneyim mevcut değildir. Bu nedenle, bu hastalarda nebivolol kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu nedenle bu hastalarda nebivolol kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde nebivololün güvenilirlik ve etkinliği konusundaki veriler yetersiz olduğundan kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Hipertansiyon

65 yaş üzeri hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerekliği taktirde, günlük doz 5 mg'a yükseltilebilir. Ancak, 75 yaş üzeri hastalarda deneyim sınırlı olduğundan, dikkatli olunmalı ve bu hastalar yakından izlenmelidir.

Kronik kalp yetmezliği

Tolere edilebilen maksimum doza yükseltme bireysel olarak ayarlandığından doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Karaciğer yetmezliği ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ya da IV inotrop tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği durumları
- Sino-atrial blok dahil hasta sinus sendromu
- İkinci ve üçüncü derece kalp bloku (pacemaker olmaksızın)
- Bronkospazm ya da bronşiyal astım hikayesi olanlarda
- Tedavi edilmemiş feokromositoma
- Metabolik asidoz
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dak.)
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Anestezi

Beta blokajının devam ettirilmesi indüksiyon ve intübasyon sırasında aritmi gelişmesi riskini azaltır. Eğer cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta-adrenerjik antagonistin en az 24 saat öncesinden kesilmesi gerekir.

Miyokard depresyonuna yol açan bazı anesteziklerde dikkatli olunmalıdır. Hasta intravenöz atropin verilerek vagal reaksiyonlara karşı korunabilir.

Kardiyovasküler

Genel olarak, beta-adrenerjik antagonistler tedavi edilmemiş kalp yetmezliği olan hastalarda, durumları stabilize olana kadar kullanılmamalıdır.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda beta-adrenerjik antagonist tedavisi yavaş yavaş (örn. 1-2 haftadan uzun) kesilmelidir. Gerekirse, angina pectoris alevlenmelerini önlemek amacıyla başka bir tedavi eş zamanlı olarak başlamalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler bradikardiye yol açabilir. Eğer nabız hızı istirahat halinde 50-55 atım/dakika'nın altına düşerse ve/veya hastada bradikardi düşündürülen semptomlar görülürse, doz azaltılmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı ya da sendromu, intermitent klodikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden,
- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı,
- Alfa reseptör aracılıklı koroner arter vazokonstriksiyonu baskısız kalacağından Prinzmetal anginası olan hastalarda: Beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını artırabilir ve süresini uzatabilirler.

Nebivololün verapamil ve diltiazem türünde kalsiyum kanal blokörleri, sınıf 1 antiaritmik ilaçlar ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla kombine edilmesi genellikle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5.).

Metabolik/Endokrinolojik

Nebivolol diyabetik hastalarda glukoz düzeylerini etkilemez. Ancak, nebivolol hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, çarpıntı) maskeleyebildiğinden diyabetik hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Beta-adrenerjik blokör ilaçlar hipertiroidizmde taşikardi semptomlarını maskeleyebilir. Tedavinin ani kesilmesi semptomları şiddetlendirebilir.

Solunum

Kronik obstrüktif pulmoner bozukluğu olan hastalarda hava yollarındaki konstrikasyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer

Geçmişinde psöriyazis hikayesi olan hastalarda beta-adrenerjik antagonistler ancak dikkatli bir değerlendirmeden sonra verilmelidir.

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

Nebivolol ile kronik kalp yetmezliği tedavisine başlanması, hastaların düzenli şekilde izlenmesini gerektirir. İlaçla tedaviye başlandıktan sonra tedavi aniden sonlandırılmamalıdır. (bkz. bölüm 4.2)

Bu tıbbi ürün her tablette 142 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) az (1.23 mg) sodyum içermektedir, ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Önerilmeyen kombinasyonlar

Sınıf 1 antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, sibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): Atrioventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir ve negatif inotropik etki artabilir (bkz. bölüm 4.4).

Verapamil/diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri: Kontraktilite ve atrio-ventriküler iletim üzerinde olumsuz etki görülür. Hastalara β -blokör tedavisi ile birlikte intravenöz verapamil uygulaması derin hipotansiyon ve atrio-ventriküler blok gelişimine yol açabilir. (bkz. bölüm 4.4).

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Merkezi etkili antihipertansif ilaçlar ile birlikte kullanım merkezi sempatik tonusu azaltarak (kalp hızında ve kalp debisinde azalma, vazodilatasyon) kalp yetmezliğinde kötüleşmeye neden olabilir (bkz. bölüm 4.4). İlacın birden kesilmesi, özellikle beta-blokörün kesilmesinden önce gerçekleştiriliyorsa “rebound hipertansiyon” riskini artırabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar

Sınıf III antiaritmik ilaçlar (amiodaron): Atrio-ventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir.

Anestezikler - uçucu halojenler: Beta-adrenerjik antagonistlerin anesteziklerle birlikte kullanılması refleks taşikardi ve hipotansiyon riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin birden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hasta nebirolol alıyorsa anesteziste bilgi verilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivolol glukoz düzeyini etkilememesine rağmen, birlikte kullanım hipogliseminin bazı semptomlarını maskeleyebilir (palpitasyon, taşikardi).

Dekstrometorfan içeren öksürük giderici ilaçlar: Nebivolol ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar

Dijitalis glikozidleri: Birlikte kullanım atrio-ventriküler iletim süresini artırabilir. Nebivolol ile yapılan klinik çalışmalar etkileşime dair herhangi klinik bir kanıt ortaya koymamıştır. Nebivolol digoksinin kinetiğini etkilemez.

Dihidropiridin tipi kalsiyum kanal antagonistleri (amlodipin, felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): Birlikte kullanım hipotansiyon riskini artırabilir. Kalp yetmezliği hastalarında ventriküler pompa işlevinin daha da fazla bozulması riskinde artış olasılığı devre dışı bırakılamaz.

Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar ve fenotiazinler): Birlikte kullanım beta-blokörlerin hipotansif etkisini artırabilir (aditif etki).

Non steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ): Nebivololün kan basıncını düşürücü etkisini etkilemez.

Sempatomimetik ajanlar: Birlikte kullanım beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini yok edebilir. Beta-adrenerjik ajanlar hem alfa hem de beta adrenerjik etkileri olan sempatikomimetik ajanların alfa-adrenerjik aktivitesinin engellenmeden ortaya çıkmasına yol açabilir (hipotansiyon, ağır bradikardi ve kalp bloku riski).

Farmakokinetik etkileşimler:

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi görev aldığından, bu enzimi inhibe eden ilaçlarla özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile birlikte kullanım artmış

aşırı bradikardi ve advers olay riskini de beraberinde getiren yükselmiş plazma nebivolol düzeylerine yol açabilir.

Simetidin ile birlikte kullanım nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin plazma düzeylerini artırmıştır. Birlikte ranitidin uygulaması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivololün yemekle, antasitlerinde yemekler arasında alınması koşuluyla iki uygulama beraber reçetelendirilebilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Nebivololün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Genel olarak, beta-blokörler plasenta perfüzyonunu azaltır, bu da büyüme gecikmesi, intrauterin ölüm, abortus ya da erken doğum ile ilişkili bulunmuştur. Fetus ve yenidoğan bebekte yan etkiler (örneğin hipoglisemi ve bradikardi) görülebilir. Beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi şart ise, beta₁ selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

Gebelik dönemi

NEBİNORM gebelik süresince açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Nebivolol ile tedavinin gerekli olduğu kanısına varıldığı takdirde, uteroplental kan akımı ve fetusun büyümesi izlenmelidir. Gebelik ya da fetus üzerinde zararlı etkiler görülmesi durumunda alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Yenidoğan bebek yakından izlenmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Laktasyon dönemi

Nebivololün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nebivololün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NEBİNORM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NEBİNORM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Özellikle nebivolol ve metabolitleri gibi lipofilik bileşikler olmak üzere beta blokerlerin çoğu değişken miktarlarda da olsa anne sütüne geçer. Bu nedenle NEBİNORM uygulaması süresince emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkileri üzerine hiç bir çalışma yapılmamıştır. Farmakodinamik çalışmalarda 5 mg nebivololün psikomotor işlevleri etkilemediği gösterilmiştir. Araç sürerken ya da makine kullanırken bazen baş dönmesi ya da yorgunluk görülebileceği hesaba katılmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır :

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) ; yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) ; seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$) ; çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Geçmişteki hastalıkların farklılıklarından dolayı yan etkiler hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği için ayrı ayrı listelenmiştir.

Hipertansiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabuslar, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermittan klodikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, ishal

Yaygın olmayan: Dispepsi, midede gaz, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, psöriyazisin ağırlaşması

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Şu yan etkiler de bazı beta adrenerjik antagonistlerin kullanımı sırasında bildirilmiştir: Halüsinasyon, psikoz, konfüzyon, ekstremitelerde soğukluk/siyanoz, Raynaud fenomeni, gözlerde kuruma ve praktolol tipi okülo-mukokutanöz toksisite.

Kronik kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliği hastalarındaki yan etkiler ile ilgili veriler nebivolol alan 1067 hasta ile plasebo verilen 1061 hastayı içeren 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 bildirilen 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 yetmezliğinin tedavisinde özel olarak anlamlı kabul edilen advers reaksiyonlar için (ilaçla muhtemelen bağlantılı) aşağıdaki insidanslar bildirilmiştir:

- Plasebo alan hastaların %5.2'sine kıyasla, nebivolol hastalarının %5.8'inde kalp yetmezliği şiddetlenmiştir.
- Plasebo alan hastaların %1.0'ına kıyasla, nebivolol hastalarının %2.1'inde postural hipotansiyon bildirilmiştir.
- Plasebo alan hastaların %0.8'ine kıyasla, nebivolol hastalarının %1.6'sında ilaca karşı intolerans gelişmiştir.
- Plasebo alan hastaların %0.9'una kıyasla, nebivolol hastalarının %1.4'ünde birinci derece atrio-ventriküler blok gelişmiştir.
- Plasebo alan hastaların %0.2'sine kıyasla, nebivolol hastalarının %1.0'ında alt ekstremitte ödemi bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivololün doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Belirtiler

Beta-blokörlerde görülen doz aşımına ilişkin semptomlar şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliği.

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlık durumunda, hasta sıkı gözetim altında tutulmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Gastrointestinal sistemde hala bulunabilecek ilaç kalıntılarının emilimi mide lavajı ile birlikte aktif kömür ve laksatif uygulamasıyla önlenabilir. Suni solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin ya da metilatropin uygulayarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok plazma/plazma ürünleri ve gerekiyorsa katekolaminlerle tedavi edilmelidir. Beta bloke edici etki yavaş intravenöz uygulama şeklinde izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika dozunda başlanarak ya da dobutamin ile yaklaşık 2.5 µg/dakika dozunda başlanarak kaldırılabilir. Refrakter olgularda izoprenalin, dobutamin ile kombine edilebilir. Bu da istenen etkiyi oluşturmadığı takdirde, 50-100 µg/kg intravenöz glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu gerekirse 70 µg/kg/saat dozunda i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli ekstrem bradikardi vakalarında ise pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta-blokör ilaçlar

ATC kodu: C07AB12

Nebivolol, SRRR-nebivolol (ya da d-nebivolol) ve RSSS-nebivolol (ya da l-nebivolol) olmak üzere iki ayrı enantiyomerin rasematıdır ve iki farmakolojik aktiviteyi birleştirir:

- Kompetitif ve selektif bir beta1-reseptör antagonistidir. Bu etki SRRR-enantiyomerine (d-enantiyomeri) bağlıdır.
- L-arjinin/nitrik oksit yolağı ile etkileşmeye bağlı hafif bir vazodilatör etki.

Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları istirahat ve egzersiz durumunda hem normotansiflerde hem de hipertansif hastalarda kalp atım hızını 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 tedavi sırasında sistemik vasküler direnç azalır. Kalp atım hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle istirahat ve egzersiz sırasındaki kalp debisi korunur. Bu hemodinamik farklılıkların diğer beta reseptör antagonistlerine kıyasla klinik açıdan anlamlılığı tam olarak kanıtlanmamıştır.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotelial işlev bozukluğu olan hastalarda azalmış bulunan asetilkoline (Ach) NO aracılı vasküler yanıtı artırır.

Yaşı 70 veya üstünde (mediyan yaş 75.2 yıl) olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bozulmuş ya da bozulmamış (ortalama LVEF: 36 ± 12.3 , dağılım: hastaların %56'sında LVEF %35'in altında, %25'inde LVEF %35 ile %45 arasında ve %19'unda LVEF %45'ten yüksek) ve ortalama 20 ay süre ile izlenen 2128 stabil kronik kalp yetmezliği hastası üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında nebivolol, standart tedavinin üstünde olarak, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm görülme ya da hastaneye yatma sürelerini (etkinlik için birincil sonuç) anlamlı şekilde uzatmıştır (nispi risk düşüşü %14, mutlak düşüş: %4.2). Riskteki bu azalma 6 aylık tedaviden sonra ortaya çıkmış olup, tüm tedavi süresinde devam etmiştir (ortalama süre: 18 ay). Nebivololün etkisi çalışma popülasyonunun yaş, cinsiyet, ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki yararı ise plaseboya kıyasla istatistiksel farklılığa ulaşmamıştır (mutlak azalma: %2.3).

Nebivolol ile tedavi edilen hastalarda ani ölümden bir azalma gözlenmiştir (%6.6'ya kıyasla %4.1, %38 bağıl azalma).

Hayvanlarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneyler nebivololün intrinsik sempatikomimetik etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Hayvanlarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneyler nebivololün farmakolojik dozlarda membran stabilizasyonu etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde nebivololün maksimum egzersiz kapasitesi ya da dayanma gücü üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Her iki nebivolol enantiyomeri de oral uygulama sonrasında hızla emilir. Nebivololün emilimi besinler tarafından etkilenmediğinden, nebivolol yemekle ya da aç karnına alınabilir.

Dağılım:

Plazmada, her iki nebivolol enantiyomeri başlıca albumine bağlanır. Plazma protein bağlanma oranı SRRR – nebivolol için %98.1, RSSS – nebivolol için ise %97.9'dur.

Biyotransformasyon:

Nebivolol, kısmen aktif hidroksi metabolitleri olmak üzere yoğun şekilde metabolize olur. Nebivolol alisiklik ve aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve glukuronidasyon yoluyla metabolize olur. N-dealkilasyon ile oluşan hidroksi metabolitlerine, glukuronidasyon ile glukuronidlerine dönüşür. Nebivololün aromatik hidroksilasyon ile metabolizması CYP2D6 bağımlı genetik oksidatif polimorfizm gösterir. Nebivololün oral biyoyararlanımı hızlı metabolizörlerde ortalama %12, yavaş metabolizörlerde ise hemen hemen tamdır. Kararlı durumda ve aynı doz düzeyinde, değişmemiş nebivolol doruk plazma konsantrasyonu metabolizması hızlı olanlara kıyasla yavaş metabolizörlerde yaklaşık 23 kat daha yüksektir. Değişmemiş ilaç ve aktif metabolitler hesaba katıldığında, doruk plazma konsantrasyonlarındaki fark 1.3 -1.4 katıdır. Metabolizma hızları arasındaki değişkenlikten dolayı nebivolol dozu daima hastanın kişisel gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Bu nedenle metabolizması yavaş olanlar için daha düşük dozlar gerekebilir.

Metabolizması hızlı olanlarda nebivolol enantiyomerlerinin eliminasyon yarı ömürleri ortalama 10 saattir. Metabolizması yavaş olanlarda 3-5 kez daha uzundur. Metabolizması hızlı olanlarda RSSS-enantiyomerinin plazma düzeyleri SRRR – enantiyomerinkilere göre hafifçe daha yüksektir. Metabolizması yavaş olanlarda ise bu fark daha büyüktür. Metabolizması hızlı olanlarda her iki enantiyomerin hidroksimetabolitlerinin eliminasyon yarı ömürleri ortalama 24 saat olup, metabolizması yavaş olanlara kıyasla yaklaşık iki kat daha uzundur.

Bireylerin çoğunda (metabolizması hızlı olanlarda) kararlı durum plazma düzeylerine nebivolol ile 24 saat içinde, hidroksi metabolitleri ile ise bir kaç günde ulaşılır.

Eliminasyon:

Uygulamadan bir hafta sonra, dozun %38'i idrar, %48'i de feces yoluyla atılır. İdrarda değişmemiş olarak atılan nebivolol, dozun %0.5'inden azdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma konsantrasyonları 1-30 mg arasında doz orantısaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılarda:

Nebivololün farmakokinetiği yaştan etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik verilerde geleneksel çalışmalara dayanılarak genotoksisite ve karsinojenik potansiyel açısından insanlar için özel bir tehlike riski görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum
Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Hipromelloz 5 cps
Susuz koloidal silika
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 tablet içeren Al/PVC blisterlerde

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah.
Şehit Şakir Elkovan Cad.
No:2 34750 Kadıköy/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227/76

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-