

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
NAKSEN 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, bir yüzünde iki çentik bulunan tabletler.

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1. **Terapötik endikasyonlar**

Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun tedavisi.

Kronik kalp yetmezliği (KKY)

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

Yetişkinler

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 kombinasyonu

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

Kronik kalp yetmezliği (KKY)

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

Hastalarda son 6 hafta içinde akut yetersizlik yaşamaksızın stabil kronik kalp yetmezliği olması gereklidir. Tedaviyi uygulayan hekimin kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde deneyimli olması gerektiği önerilmektedir.

Diüretikler ve/veya digoksin ve/veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri gibi kardiyovasküler ilaç tedavisi gören hastalarda, NAKSEN ile tedaviye başlanmadan önce iki hafta boyunca bu ilaçların 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.

Tavsie edilen en yüksek doz günde bir kez 10 mg nebivolol'dür.

Hastanın klinik durumunun stabil kalmasını sağlamak için (özellikle kan basıncı, kalp hızı, iletim bozuklukları ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesine dair gözlenecek belirtiler açısından), tedavinin başlatılması ve sonraki doz artışlarının en az 2 saatlik bir süreçte, deneyimli bir hekimin gözetimi altında yapılması gereklidir.

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

Titrasyon fazı sırasında kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ya da intolerans gelişmesi durumunda ilk olarak nebivolol dozunun azaltılması, ya da gerekli olduğu takdirde, tedavinin hemen 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.

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

Uygulama şekli:

Tabletler yemeklerle birlikte, yeterli miktarda su ile yutularak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz 5 mg'a yükseltilebilir.

Kronik kalp yetmezliğine sahip hafif ve orta şiddette 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:

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozuk hastalardaki veriler kısıtlıdır. Dolayısıyla bu hastalarda nebivolol kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hipertansif hastalar için önerilen başlangıç dozu günde 2.5 mg'dır. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. Ancak, 75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin sınırlı veri bulunduğundan, bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, maksimum tolere edilebilir doz düzenlemesi yapıldıktan sonra doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Nebivolol veya NAKSEN'in içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşım duyarlılığı olanlar
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozukluğunda
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya IV inotrop tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği durumlarında

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

- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinus sendromu
- İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu (pacemaker olmadan)
- Bronkospazm ya da bronşiyal astım hikayesi olanlarda
- Tedavi edilmemiş feokromositoma
- Metabolik asidoz
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dakika)
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ayrıca Bkz.Bölüm 4.8.

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

Anestezi

Beta blokajının sürdürülmesi indüksiyon ve intübasyon sırasındaki aritmi riskini azaltır. Eğer cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta-adrenerjik antagonistin en az 24 saat önce kesilmelidir.

Miyokard depresyonuna neden olan bazı anestezikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. İntravenöz atropin uygulamasına bağlı vagal reaksiyonlara karşı hasta korunmalıdır.

Kardiyovasküler

Genel olarak, beta-adrenerjik antagonistler tedavi altında olmayan 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 pectoris alevlenmelerini 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-adrenerjik antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermitent kladikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden,

- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı,
- Alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonundan dolayı Prinzmetal anginası olan hastalarda: beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını artırabilir ve süresini uzatabilirler.

Nebivololün genellikle, verapamil ve diltiazem türünde kalsiyum kanal antagonistleri, sınıf I anti-aritmik ilaçlar ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanılması önerilmemektedir; ayrıntılar için Bölüm 4.5'e bakınız.

Metabolik/Endokrinolojik

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

Diğer

Geçmişinde psöriyazis hikayesi olan hastalarda beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatli değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

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

Nebivolol ile kronik kalp yetmezliği tedavisine başlanması, hastaların düzenli olarak gözlem altında tutulmasını gerektirmektedir. Pozoloji ve uygulama şekli için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Kesin olarak belirtilmediği takdirde, tedavi aniden sonlandırılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir görülen galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi kalıtsal problemleri bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Aşağıdaki etkileşimler beta-adrenerjik antagonistler ile genellikle rastlanan etkileşimlerdir:

Birlikte kullanılması önerilmeyen kombinasyonlar:

Sınıf I antiaritmikler (kinidin, hidroküidin, 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 atrioventriküler iletim üzerinde olumsuz etki β -blokör tedavisi gören hastalara yapılan intravenöz verapamil uygulaması şiddetli hipotansiyona ve atrioventriküler blok gelişimine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Merkezi etkili antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanımı kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon gibi merkezi sempatik tonusda 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 artırabilir.

Birlikte kullanılması dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Sınıf III anti-aritmik ilaçlar (amiodaron): Atrioventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir.

Anestezikler - uçucu halojenler: Beta-adrenerjik antagonistlerin anesteziklerle birlikte kullanılması refleks taşikardi ve hipotansiyon riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın neбиволol kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

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

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar:

Dijitalis glikozitleri: Eşzamanlı kullanımı atrioventriküler iletim süresini artırabilir. Nebivolol ile gerçekleştirilen 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): Eşzamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir ve kalp yetmezliği hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskini artırabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

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

Sempatomimetik ajanlar: Eşzamanlı kullanım beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini yok edebilir. Beta-adrenerjik ajanlar hem alfa hem de beta adrenerjik etkileri olan simpatikomimetik ajanların alfa-adrenerjik aktivitesinin ortaya çıkmasına yol açabilir (hipertansiyon, şiddetli bradikardi ve kalp bloku riski).

Farmakokinetik etkileşimler:

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe edici maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eşzamanlı kullanım, aşırı bradikardi ve advers olay riskinde artışa eşlik eden plazma neбиволol düzeylerinin yükselmesine yol açabilir.

Simetidin ile neбиволolün birlikte uygulanması neбиволolün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini artırmıştır. Ranitidin ile birlikte uygulaması neбиволol 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 neбиволolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivolol varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

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, NAKSEN kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

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, beta₁ selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

NAKSEN gebelik süresince açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Eğer gerekli olduğu düşünülürse, uteroplasental kan akımı ve fetal büyüme izlenmelidir. Gebelik ya da fetus üzerinde 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 nebivololün kullanımı önerilmemektedir.

Üreme Yeteneği/Fertilite:

Fertilite üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NAKSEN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik çalışmalar nebivololün psikomotor fonksiyonu etkilemediğini göstermiştir. Ancak araç veya makina 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 $< 1/10$) ; 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).

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: Anjiyonörotik ödem, hipersensivite

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz ile ilgili bozukluklar:

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kardiyak bozukluklar:

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

Vasküler bozukluklar:

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermitant kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Ürogenital bozukluklar:

Yaygın olmayan: Eretil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Bu istenmeyen etkiler bazı beta-adrenerjik antagonistler için de bildirilmiştir:

Halüsinasyonlar, psikozlar, konfüzyon, soğuk/siyanotik ekstremite, 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 yetmezliğinin 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 postural 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 atrio-ventriküler 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivololün doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Semptomlar

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

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlık 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 ya da metilatropin uygulayarak 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 veya dobutamin ile 2.5 µg/dakika doz ile başlanarak kaldırılabilir. Refrakter olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer buda 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 ise pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Nebivolol selektif bir beta-blokördür
ATC kodu: C07AB12

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

- Kompetitif ve selektif bir beta-reseptör antagonistidir. Bu etki SRRR-enantiyomerine (*d*-enantiyomeri) bağlıdır.
- Büyük bir olasılıkla 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 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 rezistans azalır. Kalp atım hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisi korunur. Diğer beta-1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinikle ilişkisi tam olarak tespit edilmemiştir.

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

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda bozukluk olan ya da olmayan (ortalama SVEF %36 ± 12.3) Dağılım şu şekildedir: hastaların %56'sı SVEF %35'in altında, hastaların %25'in SVEF %35 ile %45 arası ve hastaların %19'u SVEF %45'in üzerinde), ≥70 (ortalama yaş 75.2), yaşındaki 2128 stabil kronik kalp yetmezliği hastasında, gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında, ortalama 20 aylık bir gözlem süresi sonunda, standart tedavinin başında verilen nebivolol, %14'lük nispi bir risk düşüşü ile birlikte (mutlak düşüş: %4.2), ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere (etkinlik için primer son nokta) bağlı hospitalizasyonların meydana gelme süresini anlamlı düzeyde uzatmıştır. Riskteki bu düşüş tedavinin 6. ayından sonra meydana gelmiştir ve tüm tedavi süresince devam etmiştir (medyan süre: 18 ay). Nebivololün etkisinin çalışma popülasyonunun yaş, cinsiyet ya da sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu değerlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki nebivololün faydası, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (mutlak düşüş: %2.3). Nebivolol ile tedavi edilen hastalarda, ani ölüm vakalarında bir düşüş gözlenmiştir (%4.1 ve %6.6, %38 oranında bağıl azalma).

Hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, nebivololün intrinsik sempatomimetik aktivitesinin olmadığını göstermiştir.

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

Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalar, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesini azaltması üzerine ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

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.

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.

Eliminasyon:

Metabolizması hızlı olan kişilerde, nebivolol enantiomerlerinin eliminasyon yarı ömürleri ortalama 10 saattir. Metabolizması yavaş olanlarda ise, bunların yarı-ömürleri 3-5 kez daha uzundur. Metabolizması hızlı olan kişilerde, RSSS-enantiomerlerinin plazma düzeyleri SRRR-enantiomerlerinden biraz daha fazladır. Metabolizması yavaş olanlarda bu fark daha büyüktür. Metabolizması hızlı olan kişilerde, her iki enantiomerin 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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Nebivolol doğrusal farmakokinetik gösterir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, genotoksisite ve karsinogenik potansiyel konvansiyonel çalışmalara açısından dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

- 6.2. Geçimsizlikler**
Geçerli değildir
- 6.3. Raf ömrü**
36 ay
- 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
- 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
Kutuda 28 ve 84 tablet içeren PVC/Al blister ambalajda.
- 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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.
- 7. RUHSAT SAHİBİ**

Pensa İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Polat Tower 441-442
Fulya Mah. Yeşil Çimen Sok.
34394 Şişli –İstanbul
- 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**
2014/617
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 13.08.2014
Ruhsat yenileme tarihi:-
- 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**
-