

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALENDE 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nebivolol hidroklorür 5.45 mg
(5 mg nebivolol'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 139,45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, bir yüzü + şeklinde çentikli, yuvarlak tabletler.

Tabletler dört eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

Kronik Kalp Yetmezliği (KKY)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

Yetişkinler

Doz günde bir tabletdir (5 mg). 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 sadece nebivolol, hidroklorotiyazid 12.5-25 mg ile kombine edildiğinde gözlenmiştir.

Kronik kalp yetmezliği (KKY)

Stabil kronik kalp yetmezliği tedavisi, dozun dereceli titrasyonu ile başlanmalıdır ve en uygun bireysel idame dozuna ulaşıncaya kadar devam edilmelidir.

Hastalarda, son 6 hafta içerisinde akut yetmezlik geçirmeyen stabil kronik kalp yetmezliği olması gereklidir. Tedaviyi uygulayan hekimin, kronik kalp yetmezliği tedavisinde deneyimli bir hekim olması önerilmektedir. Diüretikler ve/veya digoksin ve/veya Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri gibi kardiyovasküler ilaç tedavisi gören hastalarda, VALENDE 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.

Tavsiye edilen en yüksek doz günde bir kez 10 mg nebivololdür.

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 önleyebilir. Gerekli olduğu takdirde, ulaşılan doz kademeli olarak da 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 önerilmektedir (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 vadeli bir tedavidir.

VALENDE 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 sıklığı ve süresi:

Tedavinin ne kadar devam edeceğine hekim karar vermelidir.

Uygulama şekli:

VALENDE günün herhangi bir saatinde aç veya tok karnına ağızdan alınabilir.

Tabletler yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Tabletler her gün tercihen aynı saatte alınmalıdır.

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 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.

VALENDE diyaliz hastalarında, bu hastalarda herhangi bir çalışma yapılmadığından dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki veriler kısıtlıdır. Dolayısıyla bu hastalarda VALENDE kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda nebivololün güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir **Geriatrik 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

VALENDE;

- Etkin maddesine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı 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 VALENDE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu
- İkinci ve üçüncü derecede kalp bloğu (pacemaker 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

Ayrıca Bkz. Bölüm 4.8.

Aşağıdaki uyarılar ve önlemler beta-adrenejik 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.

Miyokard depresyonuna neden olan bazı anestetikler 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 5055 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 kladikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;
- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin ileti zamanı üzerindeki negatif etkisinden dolayı;
- Karşılanmamış alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonuna bağlı Prinzmetal anginası olan hastalarda: Beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını arttırabilir ve süresini uzatabilirler.

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

Metabolik/Endokrinolojik

VALENDE 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 akciğer hastalığı olan hastalarda, havayollarındaki konstriksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

Geçmişinde psoriasis hikayesi olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatli değerlendirildikten sonra kullanmalıdırlar.

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 lütfen Bölüm 4.2'ye bakınız. Kesin olarak belirtilmediği takdirde, tedavi aniden sonlandırılmamalıdır. İlave bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir görülen galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon gibi kalıtsal problemi bulunan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 anti-aritmikler (kinidin, hidrokinidin, sibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): Atriyoventriküler iletim süresi üzerindeki etki şiddetlenebilir ve negatif inotropik etki artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri: Kontraktilite ve atriyoventriküler iletim üzerinde olumsuz etki. β -bloker tedavisi gören hastalara yapılan intravenöz verapamil uygulaması şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler blok gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Beta-blokerle birlikte eş zamanlı olarak verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır; EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Merkezi etkili antihipertansif ilaçların eşzamanlı kullanımı kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon gibi merkezi sempatik tonusta meydana gelecek bir azalma ile kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4). İlacın aniden kesilmesi, özellikle de beta-bloker 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 taşikardiye azaltabilir ve hipotansiyon riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-bloker tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın VALENDE kullanıyor olması durumunda anestezi bilgileri bildirilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivololün glukoz düzeyini etkilememesine rağmen, eş zamanlı kullanım belirli hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilir (çarpıntı, taşikardi) Baklofen (antispastik ajan), amifostin (antineoplastik yardımcı ilaç): Antihipertansiflerle birlikte kullanıldığında kan basıncındaki düşme artabilir, bu nedenle antihipertansif ilacın dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Birlikte kullanılabilecek kombinasyonlar:

Dijitalis glikozitleri: Eş zamanlı kullanımı atriyoventriküler iletim süresini artırabilir. 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): Eşzamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir ve

kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskini artırmayacağı göz ardı edilmemelidir.

Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklikler, barbitüratlar ve fenotiazinler): Eş zamanlı kullanım beta-blokörlerin hipotansif etkisini artırabilir (aditif etki).

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

Sempatomimetik ajanlar: Eşzamanlı kullanım, beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini ortadan kaldıracaktır. Beta-adrenerjik ajanlar, hem alfa hem de beta-adrenerjik etkilerle (hipertansiyon, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu riski) sempatomimetik ajanların karşılanmamış alfa-adrenerjik aktivitesine yol açabilir.

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 nebivolol düzeylerinin yükselmesine yol açabilir.

Simetidin ile nebivololün birlikte uygulanması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini artırmıştır. Ranitidin ile birlikte uygulanması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. VALENDE'nin yemeklerle, antasitlerin 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer tedavi sırasında hamile kalırsa, VALENDE kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

VALENDE'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VALENDE'nin gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmamaktadır.

Genel olarak beta-adrenoseptör blokörler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma yada 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.

VALENDE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer gerekli olduğu düşünülürse, uteroplasental kan akışı ve fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik yada fetus üzerine zararlı etkileri olması durumunda alternatif tedavi düşünülmelidir. Yenidoğanlar yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar nebivolol'un 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. Yeni doğanlar/bebekler için bu risk göz ardı edilemez. Bu nedenle nebivolol alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Nebivololün sıçanlarda ve farelerde erkek ve dişi üreme organları üzerinde advers etki gözlenen ve insan için önerilen maksimum dozun birkaç katı yüksek dozları dışında farelerin doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir. Ancak, nebivololün insan doğurganlığı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Sağlıklı erkek gönüllülerle yapılan randomize, çift körlü, plasebo ve aktif kontrollü, paralel grup çalışması, nebivololün adrenal fonksiyon, luteinizan hormon ve testosteron düzeyleri üzerine etkisini belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, 6 hafta, günlük 10 mg nebivolol dozunun, ACTH sitümüle erkek serum kortizolü AUX 0-120 dakika, serum LH veya serum toplam testosteron üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Erkek sıçan ve farelerde MRHD'nin sırasıyla 10 ve 5 katı dozajlarda spermatogenez etkileri görülmüştür. Sıçanlarda spermatogenez etkileri, geri döndürülememiş ve dört haftalık iyileştirme dönemi esnasında kötüleşmiştir. Ancak farelerde nebivololün sperm üzerine etkileri, kısmen geri döndürülebilir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VALENDE'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik çalışmalar VALENDE'nin 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 ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği için yan etkiler, hastalıkların farklılıklarından 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: Anjiyönötik ödem, hipersensitivite

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: Senkop

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları:

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

Vasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermitant kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Ürtiker

Üreme ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Aşağıdaki 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 en azından mümkün nedensel olarak ilişkili 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'ine 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'inde 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

-

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

VALENDE'nin doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Semptomlar

Beta-blokörlerle aşırı doz semptomları 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, 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 istenen etki elde edilinceye kadar izoprenalin hidroklorür ile yaklaşık 5µ/dakika veya dobutamin ile 2.5 µ/dakika dozu ile başlanarak kaldırılabilir. Refraktör olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu da arzu edilen etkiyi oluşturamazsa intravenöz 50-100 µ/kg glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu gerekirse 70 µ/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: Antihipertansifler, Selektif beta- blokörler
ATC kodu: C07AB12

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 etkiye sahiptir.

Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları, istirahat 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 hızının azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle dinlenme ve egzersiz arasındaki kalp debisinin azalması sınırlanabilir. Diğer beta1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinikle ilişkisi tam olarak tespit edilmemiştir.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotel disfonksiyonlu hastalarda azalan, 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 olmadığını göstermiştir.

Hipertansif hastalardaki mevcut prelinik ve klinik kanıtlar, nebivololün erektile fonksiyon üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

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 VALENDE'nin 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, genotoksite, üreme ve gelişimsel toksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Üreme işlevi üzerindeki olumsuz etkiler, yalnızca, önerilen maksimum insan dozunun birkaç katını aşan yüksek dozlarda kaydedilmiştir (Bölüm 4.6'ya bakınız).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
NişastaMikrokristalin selüloz (pH 101)
Kroskarmeloz sodyum
Hidroksipropilmetilselüloz (E5)
Polisorbat 80
Kolloidal silikon dioksit (200)
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü 24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 tabletlik PVC/alüminyum blister ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. 7.

RUHSAT SAHİBİ

Tripharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi Eski Büyükdere Cad.
No:4 34467
Maslak / Sarıyer/ İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI 235/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 14.10.2011

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ