KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİVOLEN 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Nebivolol hidroklorür 10.90 mg
(10 mg nebivolol'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 142.39 mg
Kroskarmeloz sodyum 12.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz renkli, bombeli eşkenar üçgen tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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
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, BİVOLEN 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 bu hastalarda, BİVOLEN 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 dönemli 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:
BİVOLEN günün herhangi bir saatinde aç 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. 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 µmol/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 BİVOLEN kullanımı kontrendikedir.

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- BİVOLEN'in 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 BİVOLEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Hasta sinus 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 BİVOLEN 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
BİVOLEN ile tedavi gören koroner arter hastalığı olan hastalar tedavinin aniden kesilmemesi için uyarılmalıdırlar. Beta-blokör tedavisinin aniden kesildiği koroner arter hastalığı olan hastalarda anjinanın 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. BİVOLEN mümkünse 1 ila 2 hafta içersinde gitgide azaltılarak kesilmelidir. Anjina kötüleşir veya akut koroner yetmezlik gelişirse BİVOLEN'in hemen en azından geçici olarak tekrar verilmesi önerilir.

Kompanse konjestif kalp yetmezlikli hastalarda, BİVOLEN dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği kötüleşirse ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

BİVOLEN'in anjina pektorisi 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, palpitasyon) maskeleyebileceğinden, şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır. Spontan hipoglisemisi olan hastalar veya insülin veya oral hipoglisemik ajan tedavisi gören diyabetik hastalarda BİVOLEN 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 diltiyazem tipi kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır; EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Şiddeli 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 mutat dozlarına yanıtsız kalabilirler.

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

Hastalar BİVOLEN'i önerildiği gibi düzenli ve sürekli bir şekilde kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Hastalar hekimlerine danışmadan BİVOLEN 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.

İçerdiği laktoz monohidrat nedeniyle nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 12 mg kroskarmeloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların nebivololün plazma seviyelerini artırmaları beklenebilir. BİVOLEN 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 : BİVOLEN'i, miyokard depresyonu yapan veya AV iletimi inhibe eden (örn. bazı kalsiyum antagonistleri; fenilalkilamin sınıfı [verapamil] ve benzodiyazepin sınıfı [diltiazem]) ilaçlar veya antiaritmik (disopiramit) 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.

BİVOLEN, diğer beta-blokerler ile birlikte verilmemelidir.

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

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

Digoksin : 14 sağlıklı yetişkin gönüllüde 10 gün boyunca BİVOLEN (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 BİVOLEN (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 BİVOLEN (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 BİVOLEN (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 BİVOLEN (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 BİVOLEN 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer tedavi sırasında hamile kalınırsa, BİVOLEN kullanımı 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 yenidoğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, beta1-selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.
BİVOLEN 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. Yeni doğanlar yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Laktasyon dönemi
Hayvanlarda yapılan çalısmalar nebivolol'ün anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Bu ilacın insan sütüne geçip geçmedigi bilinmemektedir. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. Bu sebeple, emzirme döneminde BİVOLEN'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Bildirilmemiştir

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (<1/10000); 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 hastalıklar:
Yaygın olmayan: Kabus, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Başağrısı, 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: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama 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 ekstremite ödemi bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

BİVOLEN'in aşırı dozuna ilişkin veri yoktur.

Semptomlar
Beta-blokörlerle aşırı doza bağlı semptomlar şunlardır: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kalp yetmezliği.

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 ve aktive edilmiş kömür ve bir laksatif uygulanmalıdır. Suni solunum gerekli olabilir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin veya metilatropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şok plazma/plazma substituentleri ve gerekli ise, 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

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta Blokör İlaçlar

ATC kodu: C07AB12

5.1 Farmakodinamik özellikler

Nebivolol selektif bir beta-blokördür.

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

- Kompetitif ve selektif bir beta-reseptör antagonistidir: Bu etki SRRR-enantiomerine (d-enantiomeri) bağlıdır.
- L-arjinin/nitrik oksit yolağı ile etkileşmeye bağlı hafif bir vazodilatör etki.

Nebivolol'ün tek ve tekrarlanan dozları, istirahatte ve egzersiz sırasında, hem normotansiflerde hem de hipertansif hastalarda, kalp atım hızı ve kan basıncını düşürür. Antihipertansif etki kronik tedavi süresince sürdürülür.

Terapötik dozlarda, nebivololün alfa-adrenerjik antagonistik etkisi yoktur.

Hipertansif hastaların nebivolol ile akut ve kronik tedavisi sırasında sistemik vasküler rezistans azalır. Kalp atım hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeni ile dinlenme ve egzersiz sırasında kalp debisi korunur.

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

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) bozukluk olan yada 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 yada 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 yada 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. BİVOLEN 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: ^{14}C-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

Laktoz monohidrat
Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz (pH 101 ve pH 102)
Kroskarmeloz sodyum
Hidroksipropilmetilselüloz (E5)
Polisorbat 80
Kolloidal silikon dioksit (200)
Magneyzum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ^{0}C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 tabletlik 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Fax: 0212 286 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

247/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 26.12.2012
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ