

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRENT® Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 200 mg asebutolol

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, çentikli tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi
- Koroner kalp hastalığı tedavisi: Kronik koroner yetmezliğe bağlı angina pectoris veya miyokard enfarktüsü sonrası
- Kalp ritim bozuklukları: Taşikardi, ventriküler ve supraventriküler ekstrasistoller, atriyal fibrilasyon ve flutter

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj, hastanın gereksinimine, kalp hızına ve terapötik yanıtı göre ayarlanmalıdır. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde:

**Hipertansiyon tedavisinde**, başlangıçta kahvaltı ile beraber 200 mg/gün (1 PRENT tablet) dozunda alınır. Kan basıncında düşme yeterli olmadığı takdirde, 1 hafta sonra doz, 400 mg/gün (2 PRENT tablet) dozuna arttırılabilir. Birçok durumda bu doz yeterli idame dozudur.

Günlük doz, sabahları tek doz halinde veya sabah-akşam bölünmüş doz halinde alınabilir.

Tedaviye yanıt yeterli olmadığı takdirde, günlük doz, yaklaşık 2 hafta sonra, 600 mg/gün (3 PRENT tablet) veya 800 mg/gün (4 PRENT tablet) dozuna arttırılabilir. Nadir vakalarda, maksimum 1200 mg/gün (6 PRENT tablet) dozu sabah-akşam bölünmüş doz halinde kullanılabilir.

**Koroner kalp hastalığında**, günlük 400 mg/gün (2 PRENT tablet) dozu önerilir. Doz, sabahları tek doz olarak veya sabah-akşam bölünmüş doz halinde alınır. Birçok durumda bu doz yeterli idame dozudur.

Nadir vakalarda maksimum 1200 mg/gün (6 PRENT tablet) dozu gün içinde üç kez eşit aralıklarla kullanılabilir.

Tedavi durdurulacağı zaman klinik tablonun ağırlaşmaması için ilaç birden kesilmemeli, tedricen azaltılmalıdır.

**Orta derecede ritm bozukluklarında**, gerekli ortalama günlük doz, 400-600 mg/gün'dür. (2-3 PRENT tablet). Gerekirse doz 800 mg/gün'e arttırılabilir.

Kullanım süresi için bir limit belirlenmemiştir. Birden kesildiğinde semptomlar ağırlaşacağından, diğer beta blokörler gibi tedricen kesilmelidir.

**Uygulama şekli:**

Tabletler tercihen yemekten önce biraz sıvı ile alınır. Kolay ve doğru bölünmesi için tabletler üzerinde çentik bulunur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda, asebutololün dozu dikkatle düzenlenmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, asebutololün dozu renal klerense bağlı olarak azaltılmalıdır: Eğer kreatinin klerensi 10-30 ml/ dak.'ya düşmüşse (serum kreatinini 2-5 mg/dl), önerilen doz normal dozun yarısıdır; eğer kreatinin klerensi 10 ml/ dak'dan azsa (serum kreatinini 5 mg/dl'den yüksek ise) veya diyaliz hastalarında, önerilen doz normal dozun dörtte biridir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, dozun azaltılması gerekli olabilir.

**Pediyatik popülasyon:**

Çocuklarda doz belirlenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar için özel bir doz önerisi bulunmamaktadır. (Böbrek yetmezliği olan hastalar için "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" başlığı altındaki "Böbrek/karaciğer yetmezliği" bölümüne bakınız.)

**4.3. Kontrendikasyonlar**

PRENT aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Şok
- Akut miyokard enfarktüsü
- Konjestif kalp yetmezliği, NYHA III ve IV kalp yetmezliği
- 2. ve 3. derece AV blok
- Hasta sinus sendromu
- Sinoatriyal blok
- Bradikardi (tedaviden önce istirahat halinde nabız sayısı 50'den az)
- Hipotansiyon
- İlerlemiş periferik damar hastalığı
- Obstrüktif solunum hastalıkları, bronşiyal hiperreaktivite (bronşiyal astım gibi)
- Asidoz
- Kılcal damarlarda patolojik değişiklikler (sistemik lupus eritematozus)
- MAO inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım (MAO-B inhibitörleri hariç)
- Asebutolol veya diğer beta blokörler veya PRENT içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı hassasiyet

Asebutolol ile tedavi olan hastalarda, intravenöz olarak, verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum antagonistleri veya diğer antiaritmik ilaçlar (disopiramid) verilmesi kontrendikedir (yoğun bakım hariç).

Aşağıdaki durumlarda özellikle dikkatli tıbbi gözetim gereklidir:

- 1.derecede AV blokta

- Kan glukoz düzeyinde şiddetli değişmeler olan diyabet hastalarında (ciddi hipoglisemi ortaya çıkabilir)
- Uzun süre aç kalmış veya yoğun egzersiz yapmış kişilerde (ciddi hipoglisemi ortaya çıkabilir)
- Adrenal medulla tümörü (feokromositoma) olan hastalarda (asebutolol sadece  $\alpha$ -blokajdan sonra verilebilir)
- Karaciğer veya böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda (4.2.1 Pozoloji bölümüne bakınız)

Beta blokörler, kişisel veya ailevi psöriasis hikayesi olan hastalarda; sadece risk-yarar oranı dikkatli olarak değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Beta blokörler allerjenlere karşı duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilirler, bu nedenle şiddetli duyarlılık reaksiyonu hikayesi olan hastalarda veya desensitizasyon tedavisi uygulananlarda (uyarılma, aşırı anafilaktik reaksiyonlar) sadece kesin endike olduğunda kullanılmalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Koroner kalp hastalarında klinik tablonun bozulmasını önlemek için tedavi tedricen sona erdirilmelidir.

Asebutolol ile tedavi sırasında, kan glukoz düzeyinde azalma belirtileri (özellikle taşikardi) maskelenebilir. Bu nedenle, kan glukoz düzeyinde büyük sapmalar olan diyabetiklerde ve şiddetli aç kalma sırasında özel dikkat gereklidir.

Beta blokörler, allerjenlere karşı duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilirler, bu nedenle şiddetli duyarlılık reaksiyonu hikayesi olan hastalarda veya desensitizasyon tedavisi uygulananlarda (uyarılma, aşırı anafilaktik reaksiyonlar) sadece kesin endike olduğunda kullanılabilir (4.3 Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız).

Şiddetli renal fonksiyon bozukluklarında, beta blokörlerle tedavi sırasında, izole vakalarda renal fonksiyonun kötüleştiği rapor edilmiştir. Bu gibi durumlarda, asebutolol kullanımı sırasında renal fonksiyon izlenmelidir.

Diğer beta blokörlerle tedavi sırasında, trombositopenik ve non-trombositopenik purpura görüldüğünden, asebutolol ile tedavi sırasında bu durumlarla ilgili belirtilere dikkat edilmelidir.

Kontakt lens kullanılıyorsa, asebutolol ile tedavi sırasında göz yaşının azalma ihtimaline dikkat edilmelidir.

Genel anestezi ile yapılan ameliyattan veya periferik kas gevşetici ilaç kullanımından önce asebutolol kesilemezse, anestezi uzmanı, hastanın asebutolol kullandığı konusunda bilgilendirilmelidir.

İlacın ani olarak kesilmesinden kaçınılmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asebutolol ile diğer ilaçlar arasında aşağıdaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır:

Asebutolol ile insülinin veya diğer oral antidiyabetik ilaçların eş zamanlı kullanımı, insülinin veya diğer oral antidiyabetiklerin etkisini uzatabilir veya arttırabilir. Hipoglisemi belirtileri, özellikle taşikardi ve tremor gizlenebilir veya azalabilir. Bu yüzden kan glukoz düzeyi düzenli olarak ölçülmelidir.

Asebutolol ile trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, fenotiyazinler, diüretikler, vazodilatörler ve diğer antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanımı, kan basıncının daha fazla düşmesine neden olabilir.

Asebutolol ile nifedipin tipi kalsiyum kanal blokörlerinin eş zamanlı kullanımı, kan basıncının daha fazla düşmesine ve zaman zaman kalp yetmezliğinin başlamasına neden olabilir.

Asebutolol ve antiaritmik ilaçların kardiyodepresif etkileri additif nitelikte olabilir.

Asebutolol ile tedavi olan hastalarda eş zamanlı verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum antagonistleri veya diğer antiaritmik ilaçlar (disopiramid gibi) kullanılması hipotansiyon, bradikardi veya diğer kalp ritm bozukluklarına neden olabileceği için hastalar dikkatle izlenmelidir.

Asebutolol ile tedavi olan hastalarda, intravenöz olarak, verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum antagonistleri veya diğer antiaritmik ilaçların (disopiramid) verilmesi kontrendikedir (yoğun bakım hariç).

Asebutolol ile kalp glikozidlerinin, reserpinin,  $\alpha$ -metildopanin, guanetidinin, guanfasinin veya klonidinin eş zamanlı kullanımı, kalp hızında veya iletimde ciddi bir yavaşlamaya neden olabilir.

Asebutolol ile tedavi sırasında klonidinin aniden kesilmesi, kan basıncını aşırı düzeyde yükseltebilir. Asebutolol kullanımı sona erdikten sonra birkaç gün geçene kadar klonidin kullanımına devam edilmeli, daha sonra tedricen kesilmelidir.

Asebutolol ile aynı zamanda noradrenalin veya adrenalin uygulandığında kan basıncı tehlikeli düzeyde artabilir.

Şiddetli hipertansiyon olasılığı nedeniyle, asebutolol ile aynı zamanda MAO inhibitörleri kullanılmamalıdır (4.3 Kontrendikasyonlar bölümüne bakınız).

İndometasin, asebutololün antihipertansif etkisini azaltabilir.

Asebutolol ile aynı zamanda simetidin verildiğinde asebutololün etkisi potensiyalize olabilir.

Asebutolol ve narkotiklerin eş zamanlı kullanımı kan basıncının düşmesini arttırabilir. Asebutolol ve narkotiklerin negatif inotropik etkisi additif olabilir.

Periferik kas gevşetici ilaçların (suksametonyum tuzları, tubokürarin) nöromüsküler blokatif etkisi, asebutololün  $\beta$ -reseptör blokajı etkisi nedeniyle potansiyelize olabilir. Genel anestezi ile yapılan ameliyattan veya periferik kas gevşetici ilaç kullanımından önce asebutolol kesilemezse, anestezi uzmanı, hastanın asebutolol kullandığı konusunda bilgilendirilmelidir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi D'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Asebutololün gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebelik sırasında risk-yarar oranı dikkatlice değerlendirildikten sonra kullanılabilir.

Hayvan çalışmalarında gebelik süresinin uzadığı ve süt üretiminin azaldığı gözlemlendiğinden, güvenlik açısından gebeliğin ilk üç ayında kullanılmaması ve daha sonra kullanıldığında doğumdan 4 hafta önceye kadar tedricen azaltılması önerilir.

##### **Gebelik dönemi**

Hekim tarafından gerekli görülmedikçe asebutolol gebeliğin ilk üç ayında uygulanmamalıdır. Uygulanması gerekli olduğunda da mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. Hamileliğin son döneminde beta blokör uygulaması fetüs/yeni doğanda bradikardi, hipoglisemi ve kardiyak ya da pulmoner komplikasyonlara neden olabilir.

Beta-blokörler plasental perfüzyonu azaltabilir; bu da intrauterin fetal ölüme, immatüre ve prematüre doğuma neden olabilir.

##### **Laktasyon dönemi**

Asebutolol emziren annelere verilmemelidir.

Tıbbi endikasyon nedeniyle asebutolol kullanımına devam edilmişse, PRENT beklenen doğum tarihinden en geç 48-72 saat önce kesilmelidir. Aksi takdirde yenidoğan bebekte bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi ve solunum depresyonu (neonatal asfiksi) görülebilir. Doğumdan önce asebutolol tedavisi kesilememişse, yeni doğan ilk 48-72 saat dikkatle izlenmelidir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Fertilité ve genel üreme performansı yiyeceklerle birlikte günlük 220 mg/kg doza kadar asebutolol hidroklorür verilen 2 sıçan nesli üzerinde test edilmiştir. İstenmeyen etki görülmemiştir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Asebutolol tedavisi düzenli tıbbi gözetim gerektirir. Kişilere göre değişen reaksiyona bağlı olarak taşıt sürme ve makine kullanma yeteneği özellikle tedavinin başlangıcında, ilaç değiştirildiğinde ve alkolle birlikte alındığında etkilenebilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Klinik çalışmalar:**

Asebutolol ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalarda görülen en yaygın advers ilaç reaksiyonları, CIOMS sıklık kategorilerine ve COSTART Vücut Sistem ve Terimleri'ne göre sıralanmıştır (n=18162 hasta; durum: 25.10.1999).

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Depresyon, sinirlilik

##### **Genel bozukluklar**

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, titreme nöbeti

Seyrek: Ödem

##### **Kardiyak hastalıkları**

Seyrek: Aritmi

##### **Gastrointestinal hastalıkları**

Seyrek: İştahsızlık

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Hipokalemi

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Astımın kötüleşmesi, solunum bozukluğu

##### **Spontan Raporlar:**

CIOMS III sıklık kategorilerine ve COSTART Vücut Sistem ve Terimleri'ne göre sıralanmış olan ilave advers ilaç reaksiyonları (hasta sayısı: 18162, 31.10.99 itibarıyla):

##### **Genel bozukluklar**

Yaygın olmayan: Halsizlik, baş ağrısı

##### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: AV blok, bradikardi, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, hipotansiyon, palpasyon, periferik kardiyovasküler bozukluk (soğuk ekstremite), senkop

Çok seyrek: Anjina pektoris kötüleşmesi, periferik vasküler rahatsızlık (Raynaud sendromu dahil) olan hastalarda şikayetlerin artması da gözlenmiştir. İntermitan klodikasyonu olan hastaların semptomlarında başlangıçta geçici artış olabilir.

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Gastrointestinal bozukluk (konstipasyon, diyare, bulantı, kusma)

Seyrek: Ağız kuruluğu

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozukluğu (alkalen fosfataz artışı, hiperbilürubinemi, ALT, AST artışı): Karaciğer parametreleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anormal rüya görme, depresif durum, baş dönmesi, halüsinasyon, parestezi, uyku bozukluğu, uykulu hal

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: (Allerjik) deri reaksiyonu (kaşıntı, döküntü), terleme  
Çok seyrek: Psöriyazis, psöriyazis şiddetlenmesi, psöriyaziform döküntü

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Diabetes mellitus (yeni oluşan veya şiddetlenen)  
Çok seyrek: Total kolesterolün normal sınırlar içinde kaldığı, HDL-kolesterolün azaldığı dislipidemi (hipertrigliseridemi) görülebilir.  
Uzun süre aç kalmaktan veya ağır fiziksel hareketlerden sonra eş zamanlı asebutolol tedavisi, hipoglisemik reaksiyona sebep olabilir. Hipoglisemi belirtileri (özellikle taşikardi ve tremor) gizlenebilir.

#### **Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Miyasteni (kas zayıflığı), kas krampı

#### **Göz Hastalıkları**

Seyrek: Konjonktivit, göz yaşı azalması (kontakt lens kullananlar için belirgin)  
Çok seyrek: Anormal görme

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Asebutolol ile tedavi sırasında antinükleer antikorlar (ANA) tayin edilmiştir. Bu hastaların bazılarında, asebutolol kesilmesinden sonra spontan olarak gerileyen lupus benzeri sendrom (ateş, lupus benzeri deri ve mukoz membran değişiklikleri, eklemlerde şişme ve ağrı) gelişebilir. Bu sebepten dolayı ANA görüldüğünde düzenli klinik takip gereklidir.

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok seyrek: Allerjik reaksiyonlar (akciğerin hipersensitivite reaksiyonu), plevranın tabakaları arasında sıvı toplanması. Hava yolları rezistansının artma ihtimalinden dolayı, bronkospazm eğilimi olan hastalarda (özellikle obstrüktif akciğer rahatsızlıklarında) obstrüktif solunum rahatsızlığının başlamasından dolayı dispne (solunum güçlüğü) görülebilir.

#### **Ürogenital sistem hastalıkları**

Çok seyrek: Empotans, libido azalması

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

##### Zehirlenme belirtileri

Asebutolol intoksikasyonu belirtileri özellikle kalbin başlangıçtaki durumuna bağlıdır. Kalp yetmezliği olan hastalarda küçük dozlar bile kalbin durumunda bozulmaya neden olabilir. Asebutolol intoksikasyonunun derecesine bağlı olarak klinik tablo başlıca kardiyovasküler semptomlar ve yorgunluk, bilinç kaybı, pupillalarda dilatasyon, arasıra konvülsiyon gibi santral sinir sistemi semptomları ile karakterizedir.

Hipotansiyon, bradikardi ve olası kalp yetmezliği ile ileti bozuklukları (EKG’de sık sık supraventriküler veya ventriküler ritim bozuklukları), periferik vazokonstriksiyon ve bronkospazm gibi genel şok semptomları ortaya çıkabilir.

##### Zehirlenme tedavisi

Doz aşımında veya kalp hızında ve/veya kan basıncında tehlikeli düzeyde düşme durumunda asebutolol kesilmelidir.

Genel önlemlere (primer detoksifikasyon) ilave olarak, yoğun bakımda hayati fonksiyonlar izlenmeli, gerekirse düzeltilmelidir. Aşağıdaki antidotlar kullanılabilir:

Atropin: 0.5 - 2.0 mg intravenöz bolus olarak vücut ağırlığı ve etkisine göre verilen semptomimetikler: dopamin, dobutamin, orsiprenalin veya adrenalin (azalmış etki beklenir).

Glukagon: 0.05-0.2 mg/kg yavaş intravenöz bolus uygulamayı takiben, klinik semptomu göre 0.07 mg/kg/saat uygulanır.

Bronkospazm durumunda  $\beta_2$ -sempatomimetikler aerosol formunda (yeterli etki görülmezse intravenöz olarak) verilebilir veya intravenöz teofilin uygulanabilir.

Genel konvülsiyon durumunda diazepamın yavaş intravenöz enjeksiyonu önerilir.

Hayati fonksiyonları tehlikeye sokan zehirlenme durumunda, pacemaker tedavisi ve mekanik ventilasyon, tedaviye dirençli bradikardide, göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik raporlarda hemoperfüzyon veya hemodiyalizle kombine hemoperfüzyon tedavisinin başarılı olduğunu belirtilmektedir. Ekstrakorporal kan temizleme işlemi sadece letal dozlardan sonra (6.0 g asebutololden fazla) veya ilaç tedavisine yanıt alınamayan hayati önemde klinik semptomlar bulunduğu endikedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif Beta Blokör İlaçlar

ATC kodu: C07AB04

#### Etki mekanizması

Asebutolol;  $\beta_1$ -selektivite (kardiyoselektif), orta derecede intrinsik sempatomimetik aktivite (ISA) ve membran stabilizan etkili bir  $\beta$ -reseptör blokörüdür. Esas olarak  $\beta_1$ -reseptörlerini, daha az derecede  $\beta_2$ -reseptörlerini inhibe eder.



Sempatik tonusa bağlı olarak kalp hızı ve kardiyak kontraktilitede, AV iletim hızında ve plazma renin aktivitesinde azalmaya neden olur.  $\beta_2$ -reseptörlerinin inhibisyonu sonucu damar düz kaslarının tonusu artabilir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral yolla alındıktan sonra hızla absorbe olur ve ilk geçiş etkisine uğrar.

### Dağılım:

Asebutololün sistemik yararlanımı %40-60'dır. Pik plazma düzeyine yaklaşık 2.5 saat sonra ulaşır. Plazma proteinlerine yaklaşık %25 oranında bağlanır ve bağlı dağılım hacmi 1.2 L/kg'dır.

### Biyotransformasyon:

Asebutolol karaciğerde metabolize olur ve  $\beta$ -blokör aktiviteli diasetolol (N-asetilasebutolol) meydana gelir. Diasetolol pik plazma düzeyine yaklaşık 3.5 saat sonra ulaşır. Karaciğer fonksiyonu belirgin biçimde azalmış hastalarda asebutolol metabolizmasının hızı yavaşlar.

### Eliminasyon:

Asebutololün %10'u renal yolla değişmeden, % 20'si diasetolol olarak ve kalanı böbrek dışı yollarla atılır. Diasetolol plazma yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Diasetolol yarılanma ömrü ise böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ortalama 7-13 saattir. Böbrek fonksiyonları ciddi olarak bozulmuş hastalarda plazma asetolol yarılanma süresi 2-3 kat uzar, asebutolol yarılanma süresi ise değişmeden kalır.

Asebutolol plasenta bariyerini geçer ve göbek kordonundaki kan konsantrasyonu anne kanından daha yüksek bulunur. Anne sütündeki asebutolol ve metaboliti N-asetilasebutolol kan düzeyleri ise, anne kan düzeylerinden 7-12 kat fazladır.

200 mg asebutolol film tablet ile 9 sağlıklı gönüllü üzerinde çalışma yapılmış aşığıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Parametre	Asebutolol	Diasetolol
Pik plazma konsantrasyonu (Cmaks), [mg/L]	0.29 (0.18)	0.38 (0.169)
Pik plazma konsantrasyonu süresi, (tmaks), [saat]	2.1 (0.8)	2.6 (1.1)
Eęrinin altında kalan alanı (EAA), [mg x h/L]	1.39 (0.38)	3.76 (1.09)

Deęerler: Aritmetik ortalama (Standart sapma)

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Asebutolol LD<sub>50</sub> değerleri aşağıda verilmiştir (Gözlem süresi 14 gün olup, hidroklorür tuzu ile sulu çözeltisi hazırlanmıştır).

Türler	Tatbik yolu	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		Erkek	Dişi
Fare	Oral	2250 - 3600	2610
	i.v.	75	78
Sıçan	Oral	3200	5200
	i.v.	115	120

Köpeklerde maksimum non-letal doz; oral yoldan uygulamada 150 mg/kg, i.v. uygulamada 45 mg/kg'dır.

#### Subakut toksisite

Sıçanlara 4 hafta boyunca 5, 15 ve 40 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür i.v. yolla verildiğinde, en önemli vücut fonksiyonlarında farkedilebilir nitelikte bozulma olmamış, organ dokularında hasar görülmemiştir.

Köpeklere benzer şekilde 4 hafta boyunca 5, 15 ve 30 (6 gün sonra 40) mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür i.v. yolla verilmiştir. Orta ve en yüksek dozlarda geçici emetik etki görülmüş, ancak herhangi bir dozda organotropik toksik etki ortaya çıkmamıştır. Her iki tür sulu % 0.5 ve 1.0 çözeltilerine iyi derecede lokal tolerans göstermiştir.

#### Subkronik toksisite

Sıçanlara 13 hafta boyunca 25, 75 ve 225 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür oral yolla verilmiş, makroskopik veya mikroskopik inceleme sonunda organ hasarı görülmemiştir.

Aynı süre oral yolla 15, 41 ve 113 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür verilen köpeklerde patolojik-anatomik lezyon görülmemiştir.

#### Kronik toksisite

İki seri deney sıçanına 26 ve 78 hafta boyunca 18, 54 ve 270 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür yiyeceklerle karıştırılmış olarak verilmiştir. En düşük iki doz iyi tolere edilmiştir. En yüksek dozda her iki seride gelişme gecikmesi görülmüş, ancak bu dozda bile vücut fonksiyonlarında bozulma ve organ dokularında hasar görülmemiştir.

Köpeklere 52 hafta boyunca 18, 36 ve 99 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür oral yolla verilmiştir. En düşük dozda ciddi bir zarar ortaya çıkmamıştır. Tam test süresi boyunca en yüksek iki dozla doza bağlı emetik etki görülmüş, deney hayvanlarının %25-40'ında 9. haftadan (99 mg/kg) veya 16. haftadan (36 mg/kg) itibaren kalp hızında azalma olmuş, bu durum ilaç alındıktan 90 dakika sonra normale dönmüştür. Ayrıca her uygulamadan sonra PR intervali uzamıştır. Hematolojik, klinik kimya ve patolojik-anatomik açılarından tolerans her üç doz içinde iyi bulunmuştur.

#### Karsinojenite

Sıçanlara 78 hafta boyunca 270 mg/kg/gün dozunda yiyeceklerle karıştırılarak verilmiş, karsinojenik etki görülmemiştir.

Farelere 87 hafta boyunca 18, 54 veya 270 mg/kg/gün dozunda yiyeceklerle karıştırılarak verilmiş, deney hayvanlarının spontan tümör profilini (insidans ve tipi) değiştirmemiştir. Bu bulgulara göre maddenin karsinogenik olmadığı sonucuna varılabilir.

#### Mutajenite

Yoğun bir mutajenite çalışması yapılmamasına rağmen, yapılan çalışmalar negatif bulunmuştur.

#### Üreme toksisitesi

Fertilite ve genel üreme performansı yiyeceklerle birlikte günlük 220 mg/kg doza kadar asebutolol hidroklorür verilen 2 sıçan nesli üzerinde test edilmiştir. İstenmeyen etki görülmemiştir.

Embriyotoksik ve teratojenik etki sıçan ve tavşanlarda oral ve intravenöz yol ile test edilmiştir. Sıçan ve tavşanlara gebeliğin 6-16 günleri arasında oral yolla 54 mg/kg/gün dozuna kadar verilmiş, embriyotoksik ve teratojenik etki görülmemiştir. Ayrıca asebutolol sıçanlara gebeliğin 5-17 günleri arasında, tavşanlara gebeliğin 5-20 günleri arasında intravenöz yolla 16.2 mg/kg/gün dozuna kadar verilmiş, embriyotoksik ve teratojenik etki gözlenmemiştir.

Oral yolla 50-240 mg/kg/gün dozunda asebutolol hidroklorür verilen sıçanların yavrularında postnatal mortalitenin bütün gruplarda yükseldiği bulunmuş, anne sıçanların gebelik süresi uzamış, laktasyon azalmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Selüloz (Avicel)  
Mısır nişastası  
Povidon 25 (PVP 25)  
Magnezyum stearat  
Hipromelloz (HPM sellüloz 15 CP)  
Macrogol (PEG 4000)  
Kuru nane esansı  
Titandioksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

60 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Oda sıcaklığında, 30°C'nin altında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC, Alüminyum folyo blister  
200 mg'lık, çentikli 30 tablet içeren 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.
- 7. RUHSAT SAHİBİ**  
Bayer Schering Pharma AG, Almanya lisansı ile  
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.,  
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53  
34770 Ümraniye-İstanbul  
Tel: 0216 – 528 36 00  
Faks: 0216 – 528 36 12
- 8. RUHSAT NUMARASI**  
154/32
- 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 05.12.1999  
Ruhsat yenileme tarihi:-
- 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
Kasım 2011