

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORDİP 10/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet 10 mg nebivolole eşdeğer miktarda 10,900 mg nebivolol HCl ve 5 mg S-amlodipine eşdeğer miktarda 6,930 mg S-amlodipin besilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	18,00 mg
Laktoz monohidrat	150,170 mg
Lesitin (Soya) (E 322)	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NORDİP, esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir NORDİP 10/5 mg film kaplı tablettir.

Tercihen her zaman günün aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:

NORDİP ağızdan kullanım içindir.

NORDİP, yemeklerden önce, yemekler ile birlikte veya yemeklerden sonra alınabilir.

NORDİP tabletler yeterli miktarda su ile birlikte yutularak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

NORDİP'in içeriğindeki S-amlodipin böbrek yetmezliği olan hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez. Böbrek yetmezliği olan hastalarda NORDİP'in içeriğindeki nebivololün önerilen başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerektiğinde, günlük doz en fazla 5 mg'a arttırılabileceğinden NORDİP 10/5 mg film kaplı tablet böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda NORDİP'in içeriğindeki nebivolol ile ilgili veriler kısıtlıdır. Dolayısıyla bu hastalarda NORDİP kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

NORDİP'in içeriğindeki nebivolol ile çocuklar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, çocuklarda ve adolesanlarda NORDİP kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Amlodipin, yaşlı veya genç hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir. NORDİP'in içeriğindeki nebivololün 65 yaşın üzerindeki hastalar için önerilen başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. 75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin nebivolol ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. NORDİP 10/5 mg film kaplı tablet 65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NORDİP;

- Nebivolole, S-amlodipine, amlodipine, dihidropridinlere veya NORDİP'in içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok veya IV inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda,

- Klinik olarak belirgin aortik stenozu, stabil olmayan anginası (Prinzmetal angina hariç) olan hastalarda,
- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu olan hastalarda,
- İkinci ve üçüncü derecede kalp bloğu (kalp pili olmadan) olan hastalarda,
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olan hastalarda,
- Tedavi edilmemiş feokromositoması olan hastalarda,
- Metabolik asidozu olan hastalarda,
- Bradikardisi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 atım/dakika) olan hastalarda,
- Hipotansiyonu (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg) olan hastalarda,
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları olan hastalarda kontrendikedir.

NORDİP 0,175 mg lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her bir bileşene ait uyarı ve önlemler aşağıda belirtilmiştir;

Nebivolol

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.

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 tedaviye eş zamanlı olarak başlanmalıdır.

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-antagonistler aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar:

- Periferik dolaşım bozukluğu (Raynaud hastalığı veya sendromu, intermitten klodikasyon) 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 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 (Bkz. Bölüm 4.5).

Metabolik/Endokrinolojik

Nebivolol, diyabetik hastalarda glukoz düzeylerini etkilemez. Ancak, nebivolol hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpasyon) maskeleyebileceğinden, şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler hipertiroidizmde taşikardik semptomları maskeleyebilir. İlacın ani kesilmesi semptomları şiddetlendirebilir.

Solunum

Kronik obstrüktif pulmoner bozukluğu olan hastalarda, havayollarındaki konstrüksiyon şiddetlenebileceğinden beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer

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

Beta-adrenerjik antagonistler, alerjenlere duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini arttırabilir.

S-amlodipin

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması tedricidir. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi

Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, iskemik etiyojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak arttırmadığı, ancak pulmoner ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir. Amlodipin bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Laktoz uyarısı:

NORDİP laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nebivolol

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 -blokör tedavisi gören hastalara yapılan intravenöz verapamil uygulaması şiddetli hipotansiyona ve atriyoventriküler blok gelişimine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Merkezi etkili antihipertansif ilaçların eş zamanlı 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-blokör 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 taşikardi ve hipotansiyon riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın NORDİP kullandığı anesteziste bildirilmelidir.

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

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar:

Dijitalis glikozitleri: Eş zamanlı kullanımı atriyoventriküler iletim süresini arttırabilir. Nebivolol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar, etkileşime dair herhangi klinik bir kanıt ortaya koymamıştır.

Nebivolol digoksinin kinetiğini etkilemez.

Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri (felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): Eş zamanlı kullanım hipotansiyon riskini arttırabilir ve kalp yetmezliği olan

hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskini arttırabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

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

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

Farmakokinetik etkileşimler:

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe edici maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eş zamanlı 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 arttırmıştır. Ranitidin ile birlikte uygulanması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. NORDİP'in yemeklerle, antiasitlerin de yemekler arasında alınması koşuluyla iki uygulama beraber reçetelendirilebilir.

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

S-amlodipin

Amlodipin tiyazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dil altı nitrogliserin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde kullanılmıştır.

İnsan plazması ile yapılan çalışmalara ait *in vitro* veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin veya indometasin) proteine bağlanmaları üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncı düşürme etkisinde artışa neden olabileceğinden önerilmez.

Aşağıda listelenmiş çalışmalarda, ne amlodipinin ne de diğer ilaçların çalışma boyunca birlikte kullanıldıklarında farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik yoktur.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

Simetidin: Amlodipinin simetidin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde, 240 ml greyfurt suyu ile beraber tek doz 10 mg amlodipinin oral uygulanmasının, amlodipinin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır.

Alüminyum/magnezyum (antiasit): Alüminyum/magnezyum içeren bir antiasitin tek doz amlodipin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokinetiği üzerine önemli bir etki yaratmamıştır.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerine hiçbir etki yapmamıştır. Amlodipin ve sildenafil kombine olarak kullanıldığında, her ajan birbirinden bağımsız olarak, kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

CYP3A4 inhibitörleri: CYP3A4 inhibitörü eritromisin ile genç hastalarda ve diltiazem ile yaşlı hastalarda birlikte kullanımı ile, amlodipinin plazma konsantrasyonları sırasıyla %22 ve %50 oranında artmıştır. Bu bulgunun klinik anlamlılığı belirsizdir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla arttıracığı söylenemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır; ancak bu etkileşimle bağlantılı yan etkiler rapor edilmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Atorvastatin: Tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin ile beraber 80 mg atorvastatin uygulaması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin: Normal gönüllülerde, amlodipin ile digoksinin beraber uygulanması, serum digoksin seviyelerini veya digoksinin renal klerensini değiştirmemiştir.

Etanol (alkol): Tek ve tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin uygulaması etanol farmakokinetiğinde anlamlı hiçbir etki oluşturmamıştır.

Varfarin: Amlodipin ve varfarinin beraber uygulanması, varfarinin protrombin cevap süresini değiştirmemiştir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediğini göstermiştir.

İlaç/Laboratuvar testi etkileşimleri: Bilinen etkileşim yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

ocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

NORDİP'in içeriğindeki nebivololün gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Genel olarak beta-adrenoreseptör blokörler gelişme geriliği, intrauterin ölüm, düşük yapma ya da erken doğum ile bağlantılı plasental perfüzyonu azaltır.

Fetüs ve yeni doğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, beta₁-selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

NORDİP'in içeriğindeki S-amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha emin bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın anne ve fetüs için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

NORDİP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer gerekli olduğu düşünülürse, uteroplazental kan akışı ve fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik ya da fetüs 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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, NORDİP'in içeriğindeki nebivololün anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Nebivololün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. NORDİP'in içeriğindeki S-amlodipinin insanlarda laktasyon dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Bu sebeple, emzirme döneminde NORDİP'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

NORDİP'in içeriğindeki nebivololün fertilite üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır. Bazı dihidropiridin bileşikleri hayvanlarda teratojenik bulunmuş olsa bile sıçan ve tavşan verileri amlodipin için teratojenik etkiyi kanıtlamamıştır. Amlodipin, hayvan üreme deneylerinde, insanlara tavsiye edilen maksimum dozun 50 misli doz seviyesinde sıçanlarda doğumu geciktirme ve doğum travayını uzatma dışında toksisite göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NORDİP'in içeriğindeki nebivololün araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Farmakodinamik çalışmalar nebivololün psikomotor fonksiyonu etkilemediğini göstermiştir. Ancak NORDİP ile tedavi sırasında, araç veya makine kullanırken bazen baş dönmesi ve yorgunluk hissinin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nebivolol

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik 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 hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, intermittant klodikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, karında gaz, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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.

S-amlodipin

S-amlodipin, amlodipinin terapötik etkiye sahip olan izomeridir. Amlodipin iyi tolere edilir. Amlodipin ile yapılan plasebo kontrollü klinik araştırmalarda görülen yan etkiler sistem organ sınıfına göre ve şu sıklık tanımları kullanılarak başlıklar altında toplanmıştır: 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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Purpura, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyku basması

Yaygın olmayan: İmpotans, duygu durum dalgalanmaları, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, yüzde kızarma, uyku basması

Yaygın olmayan: Tat almada bozulma, terlemede artış, hipertoni, hipoestezi/parestezi, periferik nöropati, senkop, tremor

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ödem, çarpıntı (palpitasyon)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, aritmi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, dispne, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Bağırsak hareketlerinde değişiklik, ağız kuruluğu, dispepsi (gastrit dahil), dişi eti hiperplazisi, pankreatit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, pruritusu da içeren alerjik reaksiyonlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrara çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

Bu klinik çalışmalarda amlodipine bağlı klinik olarak anlamlı laboratuvar testlerinde anomali paterni gözlenmemiştir.

Amlodipin kullanımı sırasında hospitalizasyon gerektirecek şiddette bazı vakalar rapor edilmiştir.

Çoğu kez nedensel ilişki belli değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivolol

Nebivololün 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 izoprenalin ile yaklaşık 5 µg/dakika veya dobutamin ile 2,5 µg/dakika doz 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 IV glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir kalp pili takılabilir.

S-amlodipin

Mevcut veriler, amlodipinin yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bazı durumlarda mide yıkanması yararlı olabilir. Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir. Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta blokör ilaçlar ve dihidropiridin türevleri

ATC Kodu: C07AB12 (Nebivolol) ve C08CA01 (S-amlodipin)

Nebivolol

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.
- 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 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 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 arttırır.

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 araştırmalarda, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesini azaltması üzerine ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

S-amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin angina pectorisi giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir.

Amlodipin rasemik karışım olarak, R- ve S-amlodipin izomerlerini içerir, fakat sadece S-amlodipin terapötik etkiye sahiptir; R-amlodipin 1000 kat daha az etkindir. Bu nedenle antihipertansif ve antianginal etkilerinden S-amlodipin sorumludur, R-amlodipinin ise istenmeyen etkilere yol açtığı düşünülmektedir. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada R-amlodipinin konsantrasyona bağımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) saldıdığı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan R-amlodipinin NO aracılı venodilatasyona yol açtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferal ödem, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu olduğu düşünülmektedir. S-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenilirlik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2,5 mg S-amlodipinin 5 mg amlodipin ile S-amlodipin emilimi ve eliminasyonu açısından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nebivolol

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 albümine 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.

S-amlodipin

Tek merkezli, randomize, açık etiketli, iki evreli, karşılaştırmalı, çaprazlama çalışmada 5 mg S-amlodipin ile 10 mg amlodipinin farmakokinetik özellikleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı erkek gönüllülerde yürütülen bu çalışmada S-amlodipinin plazma konsantrasyon-zaman profilleri her iki formülasyonda da benzer bulunmuştur. İki formülasyon arasında ortalama (SS: Standart Sapma) EAA değerleri (referans formülasyon 175,3 (45,1) ng×sa/ml'e karşılık test formülasyon 161,7 (43,8) ng×sa/ml) açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca iki formülasyonda S-amlodipin klerensinde de anlamlı fark görülmemiştir.

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6-12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Dağılım:

Amlodipinin dağılım hacmi takriben 21 l/kg'dır.

İn vitro çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Amlodipinin kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7-8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Amlodipinin terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nebivolol

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

S-amlodipin

Karsinogenez:

İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinogenez için herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Mutajenez:

Mutajenez çalışmalarında, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

HPMC E5 (Hidroksipropil metilselüloz)

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Aerosil 200

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 white*

* içeriği:

- Titanyum dioksit (E 171)
- Talk
- Makrogol/Peg 3350
- Lesitin (Soya) (E 322)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NORDİP, 30 ve 90 film kaplı tablet opak PVC/Alüminyum blister ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@celtilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/201

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 28.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ