

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALENDE 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

VALENDE, 70 yaş ve üzerindeki hastalarda standart tedavilere ilave olarak stabil hafif ve orta şiddetli kronik kalp yetersizliği tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Stabil kronik kalp yetersizliği tedavisi, dozun dereceli titrasyonu ile başlar ve en uygun bireysel idame dozuna ulaşıncaya 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, 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. 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:

VALENDE ile kalp yetmezliği tedavisi kronik bir tedavidir. 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. Tableti her gün tercihen aynı saatte almaya çalışınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Hafif orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde maksimum tolere edilebilir, doz düzenlemesi yapıldıktan sonra doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dk), ilacın dozunun ayarlanması gerekmektedir. Bu hastalarda önerilen başlangıç dozu günde tek doz 2.5 mg'dır; gerekirse yukarıya doğru titrasyon dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Nebivolol hidroklorür diyaliz hastalarında, bu hastalarda herhangi bir çalışma yapılmadığından dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B) d-Nebivololün tepe plazma konsantrasyonu 3 kat, maruz kalma (AUC) 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 nebivolol hidroklorür kullanımı kontrendikedir.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- VALENDE'nin 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 VALENDE 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 VALENDE 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-bloker tedavisi kesilecek ise genel anestezi ve cerrahi işlemlerin riski artabilir.

Kardiyovasküler

VALENDE ile tedavi gören koroner arter hastalığı olan hastalar tedavinin aniden kesilmemesi için uyarılmalıdırlar. Beta-bloker 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. VALENDE mümkünse 1 ila 2 hafta içerisinde gitgide azaltılarak kesilmelidir. Anjina kötüleşir veya akut koroner yetmezlik gelişirse VALENDE'nin hemen en azından geçici olarak tekrar verilmesi önerilir.

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

VALENDE'nin anjina pektoris olan veya yeni miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda çalışması yapılmamıştır.

Bronkospastik hastalıklar

Genellikle bronkospastik hastalığı olan hastalar beta-bloker kullanmamalıdır.

Periferik vasküler hastalıklar

Beta-blokerler periferik vasküler hastalığı olan hastalarda arteriyel yetersizliğe neden olabilir veya semptomlarını artırabilirler. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Metabolik/Endokrinolojik

Beta-blokerler hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpasyon) maskeleyebileceğinden, şeker hastalarında dikkatli olunmalıdır. Spontan hipoglisemisi olan hastalar veya insülin veya oral hipoglisemik ajan tedavisi gören diyabetik hastalarda VALENDE dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Beta-blokerler 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 diltiazem tipi kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır; EKG ve kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Şiddetli 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 mutlak dozlarına yanıtız kalabilirler.

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

Hastalar VALENDE'yi önerildiği gibi düzenli ve sürekli bir şekilde kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalar hekimlerine danışmadan VALENDE 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 uyarılmalıdır.

İçerdiği laktoz monohidrat nedeniyle nadir kalıtsal 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. VALENDE 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 : VALENDE'yi, miyokard depresyonu yapan veya AV iletimi inhibe eden (örn. bazı kalsiyum antagonistleri; fenilalkilamin sınıfı [verapamil] ve benzodiazepin sınıfı [diltiazem]) ilaçlar veya antiaritmik (disopiramat) 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.

VALENDE, diğer beta-blokerler ile birlikte verilmemelidir.

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

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

Digoksin : 14 sağlıklı yetişkin gönüllüde 10 gün boyunca nebivolol (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 nebivolol (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 nebivolol (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 nebivolol (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 nebivolol (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 nebivolol 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 diazepam, 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 D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasına dair özel bir bilgi yoktur.

Gebelik dönemi

Nebivolol hidroklorür'ün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

VALENDE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nebivolol hidroklorür'ün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Nebivolol hidroklorür'ün süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da VALENDE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve VALENDE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi, göğüs ağrısı

Bilinmiyor: Atrioventriküler blok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Ürik asid artışı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivolol'ün 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 yoluyla 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.

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) bağı 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. VALENDE 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: ¹⁴C-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

Laktöz monohidrat
Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz (pH 101 ve pH 102)
Kroskarmeloz sodyum

Hidroksipropilmêtîlîselüloz (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 °C'nin altında oda sıcaklığında 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

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

233/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 27.07.2011

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ