

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMLONEB 10/10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Nebivolol HCl	10,9 mg (10 mg nebivolole eşdeğer)
Amlodipin besilat	13,86 mg (10 mg amlodipine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	148,24 mg
-------------------	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, bir yüzünde 10/10 yazılı bikonveks, yuvarlak tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amlodipin ya da nebivolol monoterapisi ile yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan esansiyel hipertansiyon hastalarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nebivolol için önerilen başlangıç dozu günde bir defa 2,5 - 5 mg'dır. Yeterli derecede kan basıncı sağlanamayan hastalarda doz, doktor tarafından iki hafta aralıklarla 10 mg'a kadar artırılabilir.

Nebivolol için önerilen maksimum günlük doz 10 mg'dır. 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.

Amlodipin için önerilen başlangıç dozu günde bir defa 5 mg'dır. Doktor tarafından hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a arttırılabilir. Amlodipin ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde amlodipin dozunun ayarlanması gerekmez.

AMLONEB her gün aynı saatte alınmalıdır.

Tedavinin ne kadar devam edeceğine hekim karar vermelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. AMLONEB günün herhangi bir saatinde aç veya tok kamına ağızdan alınabilir. Tabletler yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır. Tabletler her gün tercihen aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda nebivololün başlangıç dozu günde 2,5 mg'dır. Gerekliğinde 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 mikromol/L). Bu nedenle, bu hastalarda nebivolol kullanımı önerilmemektedir.

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

Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlamasına gerek yoktur. Amlodipin diyalize edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklar ve adolesanlarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için nebivololün önerilen başlangıç dozu günde 2,5'dir. Gerekirse, günlük doz 5 mg'a arttırılabilir. Ancak, 75 yaşın üzerindeki hastalarda deneyim sınırlı olduğundan, dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AMLONEB aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Nebivolol, dihidropiridinler (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür) ya da AMLONEB'in içerdiği herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda,

- Sol ventriküler çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenozu),
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği,
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğunda,
- Akut kalp yetmezliği, şok (kardiyojenik şok dahil) veya i.v. inotropik tedavi gerektiren dekompanse kalp yetmezliği durumlarında,
- Sino-atriyal blok dahil olmak üzere hasta sinus sendromu,
- İkinci ve üçüncü dereceden kalp bloğu (kalp pili olmadan),
- Bronkospazm ve bronşiyal astım hikayesi olanlarda,
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma,
- Metabolik asidoz,
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önceki kalp atım hızı < 60 atım/dakika),
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg),
- Şiddetli periferik dolaşım bozukluğu.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Her bir bileşene ait uyarı ve önlemler aşağıda belirtilmiştir;

Nebivolol

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 anestezikler 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 alevlenmelerinin yaşanmasını önlemek amacıyla başka bir tedavi 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, intermittent kladikasyon) olan hastalarda bu bozuklukların artmasına neden olabileceklerinden;

- Birinci dereceden kalp bloğu olan hastalarda, beta-blokörlerin iletim-süresi üzerindeki negatif etkisinden dolayı,
- Karşılanmamış alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonuna bağlı Prinzmetal anginası olan hastalarda: Beta-adrenerjik antagonistler angina nöbetlerinin sayısını arttırabilir ve süresini uzatabilirler.

Nebivololün genellikle, verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri, sınıf I anti aritmik ilaçlar ve santral etkili antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanımı 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 blokerler hipertiroidizmde taşikardik semptomları maskeleyebilir. İlacın ani kesilmesi semptomları şiddetlendirebilir.

Solunum

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

Diğer

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

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

Nebivolol ile kronik kalp yetmezliği tedavisine başlanması, hastaların düzenli olarak gözlem altında tutulmasını gerektirmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Kesin olarak belirtilmediği takdirde, tedavi aniden sonlandırılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Amlodipin

Genel

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

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

Bu hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle korele değildir. Amlodipin diyaliz edilemez.

AMLONEB laktöz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Merkezi etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Santral etkili antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanımı, kalp hızının ve kalp debisinin azalması, vazodilatasyon gibi santral 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 taşikardiyi azaltabilir ve hipotansiyon riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Genel bir kural olarak, beta-blokör tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın AMLONEB kullanıyor olması durumunda anestezi bilgileri bildirilmelidir.

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

Baklofen (antispastik ajan), amifostin (antineoplastik yardımcı ilaç): Antihipertansiflerle birlikte kullanıldığında kan basıncındaki düşme artabilir, bu nedenle antihipertansif ilacın dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Birlikte kullanılacak kombinasyonlar

Dijital 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 (amlodipin, felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): Eş zamanlı kullanım hipotansiyon riskini arttırabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskindeki artış da göz ardı edilmemelidir.

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

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 engellenmeden 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, kinidin, terbinafin, bupropion, klorokin ve levomepromazin ile eş zamanlı kullanım, artmış aşırı bradikardi ve advers olay riskini de beraberinde getiren yükselmiş plazma nebivolol düzeylerine yol açabilir.

Simetidin ile birlikte uygulaması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. Ranitidinle birlikte uygulanması nebivololün farmakokinetiğini etkilememiştir. Nebivololün yemeklerle, antiasitlerin de yemekler arasında alınması koşuluyla iki uygulama beraber reçetelendirilebilir.

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

Amlodipin

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Greyfurt suyu:

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir.

Hiperkalemi riski nedeni ile, malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Takrolimus:

Farmakokinetik mekaniği tam olarak bilinmese de takrolimus ve amlodipin eş zamanlı kullanıldığında takrolimusun kan seviyesinde artma riski vardır. Takrolimusun toksisitesinden korunmak için, takrolimus ile tedavi gören hastalarda amlodipin kullanılması durumunda, takrolimusun kandaki seviyesi izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda takrolimus için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi:

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile, amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin:

Siklosporin ve amlodipin arasında, siklosporinin konsantrasyonunda kararsız artışlar (ortalama %0 - %40) gözlenen renal transplant hastaları haricinde, sağlıklı gönüllüler veya başka bir popülasyonda ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Amlodipin kullanan renal transplant hastalarında siklosporin seviyesinin izlenmesine dikkat edilmeli ve eğer gerekli ise siklosporinin dozu düşürülmelidir.

Simvastatin:

Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin veya varfarin farmakokinetiğini etkilememiştir.

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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır. Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir. Eğer tedavi sırasında hamile kalınırsa, AMLONEB kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

AMLONEB gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

AMLONEB'in içeriğindeki nebivololün gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

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

Fetus ve yenidoğanda advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoseptör blokörleri ile tedavi gerekiyorsa, beta-1-selektif adrenoseptör blokörleri tercih edilmelidir.

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

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

Amlodipinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /veveya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar nebivolol'un anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Amlodipin insan sütüne geçer.

Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer. Bu sebeple, emzirme döneminde AMLONEB'in kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, amlodipin kullanımı ile erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AMLONEB'in içeriğinde bulunan amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine az veya orta derece etkisi olabilir. Amlodipin alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nebivolol ve amlodipin ile ayrı ayrı yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler;

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki bağlantı kullanılarak sıklık sırasına göre sıralanırlar; 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).

Nebivolol

Hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği için yan etkiler, hastalıkların farklılıklarından dolayı ayrı ayrı listelenmiştir.

Hipertansiyon

Rapor edilen, çoğu hafif veya orta şiddette olan yan etkiler, organ sistemi sınıfına göre ve sıklığa göre aşağıda verilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, hipersensivite

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, kabus

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, intermitant kladikasyon (artışı)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, konstipasyon, bulantı

Yaygın olmayan: Dispepsi, kusma, karında gaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü

Çok seyrek: Psöriyazis alevlenmesi

Bilinmiyor: Ürtiker

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Aşağıdaki istenmeyen etkiler bazı beta-adrenerjik antagonistler için de bildirilmiştir: Halüsinasyonlar, psikozlar, konfüzyon, soğuk/siyanotik ekstremiteler, Raynaud fenomeni, göz kuruluğu ve praktolol-tipi okulo-mukokütanöz toksisite.

Amlodipin

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında), sersemlik, uyku hali

Yaygın olmayan: Senkop, tremor, tat almada bozulma, parestezi, hipoestezi

Çok seyrek: Periferik nöropati, hipertoni

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı (Palpitasyon)

Yaygın olmayan: Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

Çok seyrek: Miyokart infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan : Öksürük, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil)

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit, diş eti hiperplazisi, gastrit

Hepato-biliyer 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, döküntü, ekzantem, ürtiker

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ayak bileği şişmesi, kas krampları

Yaygın olmayan: Artralji, sırt ağrısı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotens, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ödem

Yaygın: Yorgunluk, asteni

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı, kırıklık hali

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nebivolol

Nebivololün aşırı dozuna ilişkin veri yoktur.

Semptomlar

Beta-blokörlerle aşırı doz semptomları 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, ketakolaminlerle tedavi edilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde istenen etki elde edilinceye kadar izoprenalin hidroklorür ile yaklaşık 5 mikrogram /dakika veya dobutamin ile 2,5 mikrogram /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 i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir kalp pili takılabilir.

Amlodipin

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

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

Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremiteelerin 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. İntrevenz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik zellikler

Farmakoterapötik grup: Beta blokör ilaçlar ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC Kodu: C07FB12 (Nebivolol ve 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 hızının azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeni ile dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisinin azalması sınırlanabilir. Diğer beta-1-reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinikle ilişkisi tam olarak tespit edilmemiştir.

Nebivolol endotelial disfonksiyonu olan hipertansif hastalarında NO-aracılığı ile asetilkoline verilen vasküler cevabı artırır.

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) bozukluk olan ya da olmayan (ortalama SVEF: %36±12,3 Dağılım şu şekildedir: hastaların %56'sı SVEF %35'in altında, hastaların %25'i SVEF %35 ile %45 arası ve hastaların %19'u SVEF %45'in üzerinde), ≥70 (ortalama yaş 75,2), yaşındaki 2128 stabil kronik kalp yetmezliği hastasında, gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında, ortalama 20 aylık bir gözlem süresi sonunda, standart tedavinin başında verilen nebivolol, %14'lük nispi bir risk düşüşü ile birlikte (mutlak düşüş: %4,2), ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere (etkililik için primer son nokta) bağlı hospitalizasyonların meydana gelme süresini anlamlı düzeyde uzatmıştır. Riskteki bu düşüş tedavinin 6. ayından sonra meydana gelmiştir ve tüm tedavi süresince devam etmiştir (medyan süre: 18 ay). Nebivololün etkisinin çalışma popülasyonunun yaş, cinsiyet ya da sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu değerlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki nebivololün faydası, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (mutlak düşüş: %2,3). Nebivolol ile tedavi edilen hastalarda, ani ölüm vakalarında bir düşüş gözlenmiştir (%4,1 ve %6,6, %38 oranında bağıl azalma).

Hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, nebivololün intrinsik sempatomimetik aktivitesinin olmadığını göstermiştir.

Hayvanlar üzerindeki *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, farmakolojik dozlardaki nebivololün membran stabilize edici etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalar, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesini azaltması üzerine ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

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

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 anjina pectoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyelleri dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.

2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

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.

Anjinalı hastalarda amlodipinin günde tek doz uygulanması, toplam egzersiz zamanını, anjina başlangıcı için geçen süreyi, 1 mm ST segmenti çökmesi görülmesine kadar geçen süreyi uzatır ve hem anjina atak sıklığını hem de nitrogliserin tablet tüketimini azaltır.

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

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir, Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)2. Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta anlamlı klinik sonuçların insidansı					
<u>Klinik sonuç</u>	<u>Kardiyovasküler olay oranı</u>			<u>Amlodipin vs. plasebo</u>	
	<u>No. (%)</u>	<u>No. (%)</u>	<u>No. (%)</u>	<u>Risk oranı (%95</u>	<u>P</u>
	<u>Amlodipin</u>	<u>Plasebo</u>	<u>Enalapril</u>	<u>Güven Aralığı -</u>	<u>değeri</u>
				<u>GA)</u>	
<u>Primer sonlanım noktası</u>					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Bireysel bileşenler</u>					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Ölümcül olmayan	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37

miyokart infarktüsü					
İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19-1,32)	.15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5-13,4)	.24

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopri (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretiği olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokart enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2 ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001).

Ayrıca, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2.

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlar arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada 2,5 mg ve 5 mg dozlarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da plaseboya göre belirgin olarak sistemik kan basıncını plasebodan daha fazla azalttığı görülmüştür. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Amlodipinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerine uzun dönem etkileri çalışılmamıştır. Yetişkin dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocukluk döneminde amlodipin tedavisinin uzun dönem etkisi de gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Nebivolol

Emilim:

Nebivololün her iki enantiomeri de oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir. Nebivololün emilimi yiyeceklerden etkilenmez; nebiolol 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 nebiololün doruk plazma konsantrasyonu, metabolizması hızlı olan kişilere oranla metabolizması yavaş olan kişilerde yaklaşık 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 AMLONEB'in 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.

Amlodipin

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 21 L/kg'dır ve *in vitro* çalışmalar yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

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:

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 yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Pediyatrik hastalarda kullanımı:

Günde bir veya iki kez olacak şekilde 1,25 ila 20 mg arasında amlodipin alan 1 ile 17 yaş arası (34 hasta 6-12 yaş arası ve 28 hasta 13-17 yaş arası) 74 hipertansif çocukta bir popülasyon farmakokinetik çalışması yapılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda ve 13-17 yaş arasındaki adolesanlarda tipik oral klerens (CL/F) sırasıyla erkeklerde 22,5 ve 27,4 l/sa ve dişilerde 16,4 ve 21,3 l/sa olarak bulunmuştur. Bireyler arası maruziyette yüksek değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaş altındaki çocuklarda raporlanan veriler sınırlıdır.

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.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg/m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

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. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Laktöz monohidrat (İnek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Silikon dioksit
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 tablet Opak PVC/Alüminyum Blister ambalaj ve 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

243/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ