

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASOXEN® PLUS 5/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Nebivolol 5 mg
(nebivolol hidroklorür olarak: 2,5 mg SRRR-nebivolol ya da d-nebivolol ve 2,5 mg RSSS-nebivolol ya da l-nebivolol)

Hidroklorotiyazid 12,5 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 129,25 mg
(sığır sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

VASOXEN PLUS bir yüzünde "5/12,5" kabartması olan ve diğer yüzünde çentik bulunan pembemsi, yuvarlak, hafif bikonveks film kaplı tabletlerdir.

Çentik yutmayı kolaylaştırmak için tableti kırmayı sağlar; iki eşit doza bölünmesi için değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

VASOXEN PLUS sabit doz kombinasyonu, nebivolol 5 mg ve hidroklorotiyazid 12,5 mg eş zamanlı verildiğinde kan basıncının yeterince kontrol edildiği hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

VASOXEN PLUS, nebivolol 5 mg ve hidroklorotiyazid 12,5 mg eş zamanlı verildiğinde kan basıncının yeterince kontrol edildiğinin gösterildiği hastalarda endikedir.

Doz, tercihen günün aynı saatinde alınan bir tablettir (5 mg/12,5 mg).

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tablet, yemeklerle birlikte, yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

VASOXEN PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, bu hastalarda VASOXEN PLUS kullanılması kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda VASOXEN PLUS'ın güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocuklar ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin sınırlı deneyim bulunduğundan, bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

VASOXEN PLUS;

- Etkin maddelere ya da bölüm 6.1’de listenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Diğer sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlılık (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür).
- Karaciğer yetmezliği veya karaciğer fonksiyonu bozukluğunda.
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk).
- Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ya da IV inotropik tedavi gerektiren kalp yetmezliği dekompanzasyon atağı.
- Sino-atrial blok dahil olmak üzere hasta sinüs sendromu.
- İkinci ve üçüncü derece atriyoventriküler bloğu (Kalp pili olmadan).
- Bradikardi (tedaviye başlamadan önce kalp atım hızı < 60 bpm).
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg).
- Şiddetli periferik dolaşım bozuklukları.
- Bronkospazm ve bronşial astım öyküsü.
- Tedavi edilmemiş feokromositoma.
- Metabolik asidoz.
- Dirençli hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi.

durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bileşenlerin her birine ait, aşağıda belirtilen tüm uyarılar, VASOXEN PLUS sabit doz kombinasyonu için de geçerlidir. Bkz bölüm 4.8.

Nebivolol

Aşağıdaki uyarı ve önlemler genel olarak beta adrenerjik antagonistleri için geçerlidir.

- *Anestezi:* Beta blokajının sürdürülmesi indüksiyon ve entübasyon sırasında aritmi riskini azaltır. Cerrahi girişim hazırlığı sırasında beta blokaja ara verilecekse, beta adrenerjik antagonist en az 24 saat önce kesilmelidir.

Miyokard depresyonuna neden olan belli anesteziklerle dikkatli kullanılmalıdır. Hasta vagal reaksiyonlardan intravenöz atropin uygulaması ile korunabilir.

- *Kardiyovasküler:* Genel olarak, beta adrenerjik antagonistler, tedavi edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarında durumları sabit hale gelene kadar kullanılmamalıdır.

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda beta adrenerjik antagonisti tedavisi 1-2 hafta içinde azaltılarak kesilmelidir. Anjina pectoris alevlenmesinin önlenmesi için gerektiğinde aynı zamanda yerine koyma tedavisi başlanmalıdır.

Beta-adrenerjik antagonistler bradikardiye yol açabilir: Dinlenme halinde dakikadaki kalp atım sayısı 50-55 altına düşerse ve/veya hastada bradikardi benzeri semptomlar görülürse doz azaltılmalıdır.

Beta adrenerjik antagonistler aşağıdaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda (Raynaud hastalığı ya da sendromu, intermitant kladikasyon) bu bozukluklar alevlenebilir;
- Birinci derece atriyoventriküler bloğu olan hastalarda beta blokörler iletim süresini olumsuz etkilediğinden;
- Karşılanmamış alfa reseptör aracılı koroner arter vazokonstriksiyonuna bağlı Prinzmetal anjinası olan hastalarda: Beta adrenerjik antagonistler anjinal atak sayı ve süresini artırabilir.
- Nebivololün genellikle, verapamil ve diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri, sınıf I anti-aritmik ilaçlar ve merkezi etkili antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanılması önerilmemektedir; ayrıntılar için lütfen Bölüm 4.5'e bakınız.
- *Metabolik/Endokrinolojik:* Nebivolol diyabetik hastalarda glukoz düzeyini etkilemez, ancak nebivolol hipogliseminin bazı semptomlarını (taşikardi, palpitasyon) gizleyebileceğinden, diyabetik hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Beta adrenerjik blokörler hipertiroidizmde taşikardik semptomları gizleyebilir. Tedavinin ani kesilmesi semptomları artırabilir.

- *Solunum:* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, havayollarındaki konstrüksiyonu şiddetlendirebileceğinden, beta-adrenerjik antagonistler dikkatli kullanılmalıdır.
- *Diğer:* Geçmişinde psöriazis öyküsü olan hastalarda, beta-adrenerjik antagonistleri hastaların durumları dikkatlice değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Beta adrenerjik antagonistler allerjenlere karşı duyarlılığı ve anafilaktik reaksiyonların şiddetini artırabilir.

Hidroklorotiyazid

- *Böbrek yetmezliği:* Tiyazid diüretiklerinin tam olarak yarar sağlaması için böbrek fonksiyonlarının değişmemiş olması gerekir. Böbrek hastalığı olan hastalarda tiyazidler azotemiye artırabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda bu etkin maddenin kümülatif etkisi gelişebilir. Protein dışı nitrojen artışı ile görülen progresif

böbrek yetmezliğinde diüretik tedavisinin kesilmesi de göz önüne alınarak tedavinin yeniden dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

- *Metabolik ve endokrin etkiler:* Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin ya da oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz bölüm 4.5). Tiyazid tedavisi sırasında latent diabetes mellitus bariz duruma gelebilir.

Kolesterol ve trigliserid düzeyinde artış tiyazid tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gut hastalığını ortaya çıkarabilir.

- *Elektrolit dengesizliği:* Diüretik tedavisi gören her hastada olduğu gibi, serum elektrolitleri periyodik olarak uygun aralıklarla kontrol edilmelidir.

Hidroklortiyazid dahil olmak üzere tiyazidler sıvı ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı ve elektrolit dengesizliğinin uyarıcı belirtileri; ağız kuruluğu, susuzluk, zayıflık, letarji, sersemlik, huzursuzluk, kas ağrısı ya da kramplar, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı/kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Hipokalemi riski karaciğer sirozu, ağır diürezi, yetersiz oral elektrolit alımı ve eşzamanlı kortikosteroidler ya da ACTH kullanımı olan hastalarda en yüksektir (bkz. bölüm 4.5). Konjenital ya da iatrojenik uzun QT sendromu olan özellikle hastalar hipokalemi açısından yüksek risk taşırlar. Hipokalemi digital glikozitlerin kardiyotoksitesini ve kardiyak aritmi riskini artırır. Hipokalemi riski olan hastalarda tedavinin ilk haftasından başlamak üzere plazma potasyum düzeyinin daha sık izlenmesi gerekir.

Sıcak havada ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Klor eksikliği genellikle hafif olup genellikle tedavi gerektirmez.

Tiyazidler idrardan kalsiyum atılımını azaltabilirler ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadığı halde serum kalsiyum düzeyinde aralıklı ve hafif artışa yol açabilirler. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyonu ile ilgili testler yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidlerin idrardan magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir; bu da hipomagnezemiye yol açabilir.

- *Lupus eritematozus:* Tiyazid kullanımında sistemik lupus eritematozus alevlenmesi ya da aktivasyonu bildirilmiştir.
- *Anti-doping test:* Bu ürünlerdeki hidroklortiyazid bir anti-doping testinde pozitif analitik sonuca yol açabilir.

- *Diğer:* Alerji ya da bronşial astım öyküsü olan/olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Tiyazid diüretikleri kullanımında nadir fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu ortaya çıkarsa, tedavinin kesilmesi önerilir. Tedaviye tekrar başlanması gerektiğinde, güneşe ya da suni UVA ışınlarına maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

- Proteine bağlı iyot: Tiyazidler tiroid bozukluğu belirtisi olmaksızın serum proteinine bağlı iyot düzeyini azaltabilir.

Nebivolol/Hidroklorotiyazid Kombinasyonu

Her bir bileşen ile ilgili uyarılara ek olarak, VASOXEN PLUS için:

- *Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu:* Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler:

Nebivolol

Aşağıdaki etkileşimler genel olarak beta adrenerjik antagonistler için geçerlidir.

Önerilmeyen kombinasyonlar

Sınıf I antiaritmik ilaçlar (kinidin, hidrokinidin, sibenzolin, flekainid, disopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon): Atrioventriküler iletim zamanı üzerindeki etki artabilir ve negatif inotropik etki artabilir (bkz bölüm 4.4).

Verapamil/diltiazem tipi kalsiyum kanal antagonistleri: Kontraktilite ve atrioventriküler iletim üzerinde negatif etki. Beta blokör tedavisi gören hastalarda intravenöz verapamil uygulaması belirgin hipotansiyona ve atrioventriküler bloğa yol açabilir (bkz. bölüm 4.4).

Santral etkili antihipertansifler (klonidin, guanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin): Santral etkili antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı kullanım santral sempatik tonusu azaltarak kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir (kalp atım hızı ve kardiyak output'da azalma, vazodilatasyon) (bkz bölüm 4.4). Tedavinin aniden kesilmesi, özellikle beta blokör kesilmeden önce yapılmışsa “rebound hipertansiyon” riskini artırabilir.

Dikkatli kullanılması gereken kombinasyonlar

Sınıf III antiaritmik ilaçlar (Amiodaron): Atrioventriküler iletim süresi üzerindeki etki artabilir.

Anestezikler – uçucu halojenli: Beta adrenerjik antagonistler ve anesteziklerin eşzamanlı kullanımı refleks taşikardiyi azaltabilir ve hipotansiyon riskini artırabilir (bkz bölüm 4.4). Genel bir kural olarak beta blokör tedavisinin ani kesilmesinden kaçınılmalıdır. Hastanın VASOXEN PLUS kullanıyor olması durumunda anesteziist bilgilendirilmelidir.

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçlar: Nebivolol glukoz düzeyini etkilememekle birlikte, eşzamanlı kullanım hipogliseminin bazı semptomlarını gizleyebilir (palpitasyon, taşikardi).

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

Birlikte kullanılabilecek kombinasyonlar

Dijital glikozitler: Eşzamanlı kullanım atrioventriküler iletim süresini artırabilir. Nebivolol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar etkileşime dair herhangi klinik bir kanıt ortaya koymamıştır. Nebivolol digoksin kinetiğini etkilemez.

Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistler (amlodipin, felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): Eşzamanlı kullanım hipotansiyon riskini artırabilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküler pompa fonksiyonunun daha da kötüleşme riskindeki artış da göz ardı edilemez.

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

Non steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ): Nebivololün kan basıncı düşürücü etkisi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

Sempatomimetik ajanlar: Eşzamanlı kullanım beta-adrenerjik antagonistlerin etkisini yok edebilir. Beta-adrenerjik ilaçlar hem alfa hem de beta adrenerjik etkileri olan sempatomimetik ilaçların alfa-adrenerjik aktivitesinin belirginleşmesine yol açabilir (hipertansiyon, şiddetli bradikardi ve kalp bloğu riski).

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazide ait potansiyel etkileşimler:

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Lityum: Lityumun renal klerensi tiyazidlerle azalır ve sonuç olarak, hidroklorotiyazid ile eşzamanlı kullanımda lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle VASOXEN PLUS ve lityum kombinasyonu önerilmez. Eğer bu kombinasyonun kullanılması gerekliyse, serum lityum düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Potasyum düzeyini etkileyen ilaçlar: Hidroklorotiyazidin potasyum azaltıcı etkisi (bkz bölüm 4.4) potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında artabilir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da salisilik asit türevleri). Bu nedenle bu ilaçlarla eşzamanlı kullanım önerilmez.

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanımlar:

Non steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ'ler (asetilsalisilik asit (> 3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'ler) tiyazid diüretiklerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleri atılım azalması nedeniyle serum kalsiyum seviyesini artırabilir. Eğer kalsiyum desteklerinin reçete edilmesi zaruri ise, serum kalsiyum seviyesi izlenmeli ve kalsiyum dozu uygun biçimde ayarlanmalıdır.

Dijital glikozitler: Tiyazid kaynaklı hipokalemi ya da hipomagnezemi dijital kaynaklı kardiyak aritmi başlamasına yol açabilir.

Serum potasyum bozuklukları ile etkilenen ilaçlar: VASOXEN PLUS serum potasyum bozukluklarından etkilenen (örn. digitalis glikozitler ve antiaritmikler) ve torsades de pointes (ventriküler taşikardi) oluşturan aşağıdaki ilaçlarla (bazı antiaritmikler dahil) birlikte kullanıldığında serum potasyumu ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir (hipokalemi torsades de pointes için kolaylaştırıcı bir faktördür):

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisülpriid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin IV).

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticiler (örn. tübokürarin): Nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid ile artabilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ilaçlar ve insülin): Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Metformin: Metformin, hidroklorotiyazidin fonksiyonel böbrek yetmezliğine yol açma olasılığı nedeniyle, laktik asidoz riski bulunduğundan dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksitler: Nebivolol dışındaki beta blokörler ve diazoksitin hiperglisemik etkisi tiyazidlerle artabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin): Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (probenesid, sülfonpirazon ve allopürinol): Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırabileceğinden ürikozürik ilaçların doz ayarlaması gerekebilir. Probenesid ya da sülfonpirazona doz arttırımı gerekli olabilir. Tiyazid ile eşzamanlı kullanım allopürinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyon sıklığını artırabilir.

Amantadin: Tiyazidler amantadinin advers etki riskini artırabilir.

Salisilatlar: Hidroklorotiyazid yüksek doz salisilatlarla birlikte kullanıldığında, salisilatların merkezi sinir sistemine toksik etkilerini artırabilir.

Siklosporin: Siklosporin ile eşzamanlı tedavi hiperürisemi riskini ve gut benzeri komplikasyonları artırabilir.

İyotlu kontrast madde: Diüretik kaynaklı dehidratasyon durumunda, özellikle yüksek doz iyotlu ürünlerle akut böbrek yetmezliği riski artar. Uygulama öncesinde hastaya sıvı desteği sağlanmalıdır.

Nebivolol ve Hidroklorotiyazidin potansiyel etkileşimleri:

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanımlar:

Diğer antihipertansif ilaçlar: Diğer antihipertansif ilaçlarla eşzamanlı tedavide aditif hipotansif etki ya da etki artışı görülebilir.

Antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, narkotik ilaçlar ve alkol: Bu ilaçların VASOXEN PLUS ile eşzamanlı kullanımı hipotansif etkiyi artırabilir ve/veya postural hipotansiyona yol açabilir.

Farmakokinetik Etkileşimler:

Nebivolol

Nebivololün metabolizmasında CYP2D6 izoenzimi rol oynadığı için, bu enzimi inhibe eden maddelerle, özellikle de paroksetin, fluoksetin, tioridazin ve kinidin ile eşzamanlı kullanım, aşırı bradikardi ve advers olay riskinde artma ile birlikte plazma nebivolol düzeylerinde artmaya yol açabilir.

Birlikte simetidin uygulaması nebivololün klinik etkilerini değiştirmeksizin kan düzeylerini arttırmıştır. Birlikte ranitidin uygulaması nebivolol farmakokinetiğini etkilememiştir. VASOXEN PLUS'ın yemeklerle, antasitlerin 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 de farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkilemez.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid Emilimi, anyonik değişim rezinleri (örn. *Kolestiramin ve kolestipol rezinleri*) varlığında bozulur.

Sitotoksik ilaçlar: Hidroklorotiyazid ve sitotoksik ilaçların (örn. *siklofosfamid, florourasil, metotreksat*) eşzamanlı kullanımının kemik iliği toksisitesini artırması beklenir (özellikle granülositopeni).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı önerilmez. Hasta, tedavi esnasında gebe kalırsa VASOXEN PLUS kullanımı bırakılmalıdır

Gebelik dönemi

VASOXEN PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Her bir bileşenle yapılmış hayvan çalışmaları nebivolol ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun üreme üzerindeki etkisini göstermek için yeterli değildir (bkz. bölüm 5.3).

Nebivolol

Nebivololün gebelikte kullanımına ilişkin potansiyel zararının saptanması için yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, Nebivolol'ün gebelik ve/veya fötüs/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. Advers etkiler (hipoglisemi ve bradikardi gibi) fetus ve yenidoğanda ortaya çıkabilir. Eğer beta-adrenoreseptör blokörleri ile tedavi gerekliyse, beta₁-selektif adrenoreseptör blokörleri tercih edilmelidir.

VASOXEN PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Eğer nebivolol ile tedavinin gerekli olduğu göz önüne alınırsa, uteroplakental kan akışı ve

fetal büyüme takip edilmelidir. Gebelik ya da fetus üzerine zararlı etkileri olması durumunda alternatif tedavi düşünülmelidir. Yenidoğanlar yakından takip edilmelidir. Hipoglisemi ve bradikardi semptomları genellikle ilk 3 gün içinde beklenir.

Hidroklorotiyazid

Gebelik döneminde özellikle ilk trimesterde hidroklorotiyazid ile deneyimler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazid farmakolojik etki mekanizmasının temelinde, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde fetoplasental perfüzyona ve ikterus, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiyazid plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeni ile gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi tedavisi için hastalığın seyrü üzerinde olumlu etkisi olmadan kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid diğer bir tedavi seçeneği olmayan nadir durumlar hariç gebelerde esansiyel hipertansiyon tedavisi için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nebivololün insanda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları nebivololün süte geçtiğini göstermiştir. Beta-blokörlerin çoğu, özellikle nebivolol gibi lipofilik bileşikler ve aktif metabolitleri anne sütüne değişik oranlarda geçer.

Hidroklorotiyazid küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Tiyazidler yoğun diürece neden oldukları yüksek dozlarda süt üretimini durdurabilir.

Emzirme döneminde VASOXEN PLUS kullanımı önerilmemektedir. Eğer VASOXEN PLUS emzirme döneminde kullanılırsa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

VASOXEN PLUS'ın insanlarda kullanımı üzerine veriler yetersizdir, ancak ayrı ayrı her bir etkin madde insan ve hayvanlarda fertiliteyi etkilememiştir.

Nebivolol:

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.

Hidroklorotiyazid:

Bu çalışmalarda diyetleri aracılığıyla, sırasıyla çiftleşmeden önce ve gebelik boyunca günde 100 ve 4 mg/kg'ye kadar dozlara maruz bırakılan, her iki cinsiyetteki sıçan ve farelerde fertilité üzerine hidroklorotiyazidin advers etkisi yoktur. Önerilen maksimum insan dozları, vücut-ağırlığı temel alındığında 400 (fare) ve 16 (sıçan) ve vücut-yüzey alanı temel alındığında 38 (fare) ve 3,3 (sıçan) katıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma yoktur. Bununla birlikte, antihipertansif ilaç kullanımında, araç veya makine kullanırken bazen baş dönmesi ve yorgunluk hissinin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

İstenmeyen etkiler, her bir etkin madde için ayrı ayrı listelenmiştir.

Nebivolol

Tek başına nebivolol kullanımı ardından çoğu hafif ve orta derecede olmak üzere bildirilen advers reaksiyonlar sıklığına ve sistem organ sınıflandırmasına göre aşağıda verilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyonötik ödem, hipersensivite.

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, intermitant kladikasyon (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 derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritematöz döküntü.

Çok seyrek: Psöriazis alevlenmesi.

Bilinmiyor: Ürtiker.

Üreme sistemi 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.

Hidroklorotiyazid

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımında bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdadır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği yetmezliği.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Anoreksi, dehidratasyon, gut, diabetes mellitus, metabolik alkaloz, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokloremi, hiperkalsemi), hiperglisemi, hiperamilazemi.

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Apati, konfüzyonel durum, depresyon, sinirlilik, huzursuzluk, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Konvülziyonlar, bilinç baskılanması, koma, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, parezi.

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Ksantopsi, bulanık görme, miyopi (kötüleşmiş), gözyaşında azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Vertigo.

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Kardiyak aritmi, palpasyon.

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon, tromboz, embolizm, şok.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Solunum distressi, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, paralitik ileus, flatulans, siyaloadenit, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Kolestatik sarılık, kolesistit.

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kaşıntı, purpura, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonu, döküntü, kütanoz lupus eritematozus, nekrotik vaskülit, toksik epidermal nekroz.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas spazmları, miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Bilinmiyor: Böbrek yetersizliği, akut böbrek yetersizliği, intersitisyel nefrit, glikozüri.

Üreme sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Eretil disfonksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Asteni, pireksi, yorgunluk, susuzluk.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Elektrokardiyogram değişiklikleri, kolesterol ve trigliserid artışı.

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 (TÜFAM)'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

Semptomlar

Nebivolol ile doz aşımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Beta blokörlerle doz aşımı semptomları: Bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm ve akut kardiyak yetmezliktir.

Hidroklorotiyazid ile aşırı doz, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık aşırı dozaj belirti ve semptomları bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik ilaçların aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Tedavi

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık durumunda, hasta yakın takibe alınmalı ve yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. Kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Serum elektrolitleri ve kreatinin sıkça izlenmelidir. 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. Elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Beta-bloke edici etki, yavaş intravenöz uygulama şeklinde, istenen etki elde edilinceye kadar izoprenalin hidroklorür ile yaklaşık 5 mikrogram/dakika dozunda başlanarak veya dobutamin ile 2,5 mikrogram/dakika dozu ile başlanarak kaldırılabilir. Refraktör olgularda izoprenalin, dopamin ile kombine edilebilir. Eğer bu da arzu edilen etkiyi oluşturamazsa intravenöz 50-100 mikrogram/kg glukagon uygulaması düşünülebilir. Gerekirse, enjeksiyon bir saat içinde tekrarlanmalı ve bunu gerekirse 70 mikrogram/kg/saat dozunda i.v. glukagon infüzyonu izlemelidir. Tedaviye dirençli bradikardilerin ekstrem olgularında bir pacemaker takılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihipertansifler, Selektif beta blokör ajanları ve tiyazidler
ATC kodu: C07BB12

VASOXEN PLUS selektif beta blokör antagonist olan nebivolol ile bir tiyazid diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu kombinasyon, monoterapilere göre kan basıncını daha fazla düşüren aditif antihipertansif etkiye sahiptir.

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

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

Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları, istirahat 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 nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisinin azalması sınırlanabilir. Diğer beta1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinik anlamlılığı tam olarak tespit edilmemiştir.

Hipertansif hastalarda nebivolol, endotel disfonksiyonlu hastalarda azalmış olan, asetilkoline (ACh) karşı NO- kaynaklı vasküler yanıtı artırır.

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 kapasitesi ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Tiyazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılımının miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak böbrek tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır,

plazma renin aktivitesini ve aldosteron sekresyonunu artırır ve bunun sonucunda da üriner potasyum ve bikarbonat atılımını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Hidroklorotiyazid ile diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve pik etkisi de yaklaşık 4 saatte tepe noktasına ulaşır, etki ise yaklaşık 6-12 saat sürer.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Nebivolol ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı kullanımı, etkin madde biyoyararlanımlarını etkilemez. Kombinasyon tableti bileşenlerin ayrı olarak verilmesi ile biyoeşdeğerdir.

Genel özellikler:

Emilim:

Nebivololün her iki enantiomeri de oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir. Nebivololün absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmez; nebivolol yemeklerle veya aç karnına alınabilir.

Oral biyoyararlanımı hızlı metabolize edenlerde ortalama %12 olup yavaş metabolize edenlerde hemen hemen tamdır. Kararlı durumda ve aynı doz düzeyinde değişmemiş nebivololün tepe plazma konsantrasyonu yaygın metabolize edenlere göre yavaş metabolize edenlerde yaklaşık 23 kat yüksektir. Değişmemiş ilaç ve aktif metabolitleri düşünüldüğünde, tepe plazma konsantrasyonu farkı 1,3-1,4 kattır. Metabolizma hızındaki değişiklikler nedeniyle VASOXEN PLUS dozu daima hastanın bireysel gereksinimine göre ayarlanmalıdır. Zayıf metabolize edenler daha düşük doza gereksinim duyabilir.

Plazma konsantrasyonları 1-30 mg aralığında doz ile orantılıdır. Nebivololün farmakokinetiği yaştan etkilemez.

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe edilir (%65-75). Plazma konsantrasyonları uygulanan doz ile doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle alındığında emilim artar. En az 24 saat plazma düzeyi izlendiğinde, plazma yarı ömrünün 5,6 ve 14,8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma düzeyine 1-5 saat sonra ulaşıldığı gözlenmiştir.

Dağılım:

Plazmada, her iki nebivolol enantiomeri başlıca albumine bağlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma SRRR-nebivolol için %98,1, RSSS-nebivolol için ise %97,9'dur.

Hidroklorotiyazid %68 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83 – 1,14 L/kg'dir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

Nebivolol, kısmen aktif hidroksi-metabolitleri olmak üzere ileri derecede metabolize edilir. Nebivolol alisiklik ve aromatik hidroksilasyon, N-dealkilasyon ve glukuronidasyon

yoluyla metabolize edilir. Ayrıca, hidroksi metabolitlerin glukuronidleri oluşur. Nebivololün aromatik hidroksilasyon ile metabolizması CYP2D6 bağımlı genetik oksidatif polimorfizm gösterir.

Hidroklorotiyazid metabolizması çok zayıftır. Neredeyse tümü idrarla değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Hızlı metabolize edicilerde, nebivolol enantiomerlerinin eliminasyon yarı-ömürleri ortalama 10 saattir. Metabolizması yavaş olanlarda ise, bunların yarı-ömürleri 3-5 kez daha uzundur. Hızlı metabolize edicilerde, RSSS-enantiomerlerinin plazma düzeyleri SRRR-enantiomerlerinden biraz daha fazladır. Metabolizması yavaş olanlarda bu fark daha büyüktür. Hızlı metabolize edicilerde, 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.

Hidroklorotiyazid esas olarak böbrek yolu ile atılır. Oral dozdan 3-6 saat sonra hidroklorotiyazidin en az %95'i değişmemiş halde idrarda gözlenir. Böbrek hastalığı olanlarda hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonu artar ve eliminasyon yarı ömrü uzar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Nebivolol

Nebivolol, terapötik dozaj aralığı dahilinde doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid, terapötik dozaj aralığı dahilinde doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler insanlarda nebivolol ve hidroklorotiyazid kombinasyonuna ilişkin özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Bu sonuca; bileşenlerle yapılan geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinogenik potansiyel çalışmalarına dayanarak ulaşılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Polisorbat 80
Hipromelloz
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikondioksit anhidrus
Magnezyum stearat

Kaplama

Hipromelloz
Mikrokristalin selüloz
Makrogol 40 stearat Tip I
Titanyum dioksit
Karminler (Karminik asit alüminyum lake)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.3. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler blister (PP/COC/PP/aluminyum) ambalaj içindedir.
Ambalaj büyüklükleri 28 ve 84 film kaplı tabletler halindedir.

6.5. 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”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ulagaylar İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No:4
Maslak Office Building (MOB) Kat:7-8
34485 Maslak, Sarıyer / İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Faks: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

253/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.09.2013
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ