TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____________ E.M.Ağayev

___________________ 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

RİTMOGEN 5 mq tabletlər
RITMOGEN

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Nebivolol

Tərkibi
Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 5 mq nebivolola ekvivalent 5,45 mq nebivolol hidroxlorid vardır.
Köməkçi maddələr: laktoza monohidrat, qarğıdalı nişastası, mikrokristallik sellüloza, natrium kroskarmelloza, hidroksipropilmetilsellüloza, polisorbat 80, kolloidal silisium dioksid, maqnezium stearat.

Təsviri
Girdə, ağ rəngli, bir tərəfində çarpaz kəsik xətti olan tabletlərdir. Tabletlər dörd bərabər hissəyə bölünə bilər.

Farmakoterapevtik qrupu
Seçici β-blokator.
ATC kodu: C07AB12.

Farmakoloji xüsusiyyətləri
Farmakodinamikası
Nebivolol SRRR-nebivolol (və ya d-nebivolol) və RSSS-nebivolol (və ya l-nebivolol) enantiomerlərindən ibarət qarışıqdır. İki farmakoloji fəaliyyəti özündə birləşdirir:
β-reseptorların rəqabətli və seçici antaqonistidir: bu təsir SRRR-enantiomerinə aiddir (d-enantiomer).
L-arginin/azot oksidi ilə qarşılıqlı təsir hesabına yüngül damargenişləndirici təsirə malikdir.
Bir dəfəlik və təkrar dozada Nebivololun qəbulu həm normotenziv şəxslərdə, həm də hipertenziv xəstələrdə dinclik və fiziki məşq zamanı ürək döyüntülərinin sayını və qan təzyiqini azaldır. Antihipertenziv təsir xroniki müalicə ərzində saxlanır.
Terapevtik dozalarda nebivolol α-adrenoreseptorlara qarşı antaqonizm nümayiş etdirmir.
Hipertoniyalı xəstələrdə nebivololla kəskin və xroniki müalicə zamanı sistem damar müqaviməti aşağı düşür. Ürək vurğularının sayının azalmasına baxmayaraq, vurğu həcmi artdığı üçün həm dinclik, həm də fiziki məşq zamanı ürək atımı azalmır. β_1-reseptorlarının digər antaqonistləri ilə müqayisə olunduqda, bu hemodinamik fərqlərin klinik əhəmiyyəti tam müəyyən olunmamışdır.
Arterial hipertoniyalı xəstələrdə nebivolol asetilxolinə qarşı NO-nun iştirakı ilə baş verən damar reaksiyasını gücləndirir, bu reaksiya endotelial disfunksiyası olan xəstələrdə azalmış olur.
Sol mədəciyin atım fraksiyasının azalması ilə müşayiət olunan və ya olunmayan (SM orta AF: 36 ±

12,3%; 56% xəstədə AF 35%-dən az; 25% xəstədə AF 35-45%; 19% xəstədə AF 45%-dən çox), stabil xroniki ürək çatışmazlığı olan 70 yaşdan yuxarı (orta yaş 75,2) 2128 xəstə üzərində təqribən 20 ay müddətində aparılan, xəstələnmə və ölüm göstəricisini öyrənən plasebo-nəzarətli tədqiqatda standart terapiyadan əlavə nebivololun istifadəsi ölümün baş verməsinə və ya ürək-damar patologiyası səbəbindən hospitalizasiyaya qədər müddəti (ilkin effektivlik nöqtəsi) artırmışdır, nisbi risk 14% azalmışdır (mütləq azalma: 4,2%). Riskin azalması 6 aydan sonra müşahidə olunmuşdur və müalicə boyu davam etmişdir (orta davametmə müddəti: 18 ay). Nebivololun effekti tədqiq olunan xəstə qrupunda yaşdan, cinsdən və sol mədəciyin atım fraksiyasından asılı deyildi. Bütün səbəblərdən ölüm göstəricisinə görə üstünlüyü plasebo ilə müqayisədə statik əhəmiyyət kəsb etmirdi (mütləq azalma: 2,3%). Nebivolol qəbul edən xəstələrdə qəfləti ölümün tezliyi azalmışdır (6,6%-lə müqayisədə 4,1%, nisbi azalma 38%).
Heyvanlar üzərində aparılan *in vitro* və *in vivo* tədqiqatlarda nebivolol daxili simpatomimetik aktivlik nümayiş etdirməmişdir.
Heyvanlar üzərində aparılan *in vitro* və *in vivo* tədqiqatlar göstərmişdir ki, nebivolol farmakoloji dozada membran stabilləşdirici təsirə malik deyil.
Sağlam könüllülərdə nebivolol maksimal məşq qabiliyyətinə və dözümlülüyə təsir etməmişdir.

Farmakokinetikası

Sorulması

Nebivololun hər iki enantiomeri preparat ağızdan qəbul olunduqdan sonra sürətlə sorulur. Qida qəbulu nebivololun sorulmasına təsir etmir; nebivolol qida ilə və acqarına qəbul edilə bilər.
Metabolizmi sürətli olan şəxslərdə nebivololun oral biomənimsənilməsi təqribən 12%, metabolizmi zəif olanlarda isə demək olar ki tamdır. Tarazlıq vəziyyətində, eyni dozanın qəbulu zamanı metabolizmi zəif olan şəxslərdə, metabolizmi sürətli olanlarla müqayisədə, dəyişməmiş nebivololun pik plazma konsentrasiyası təxminən 23 dəfə yüksəkdir. Dəyişilməmiş preparat və aktiv metabolitləri müqayisə edərkən, pik plazma konsentrasiyası arasındakı fərq 1,3-1,4 dəfə olmuşdur. Metabolizmin sürəti fərqli olduğu üçün RİTMOGEN in dozası xəstənin fərdi tələbatına uyğun olaraq hər zaman korreksiya olunmalıdır, metabolizmi zəif olan xəsətələrə daha kiçik doza təyin olunmalıdır.
Plazmadakı konsentrasiyası 1-30 mq a qədər doza ilə düz mütənasibdir. Xəstənin yaşı nebivololun farmakokinetikasına təsir etməmişdir.

Paylanması

Plazmada nebivololun hər iki enantiomeri əsasən albuminlə birləşir. Plazmada zülalla birləşmə faizi SRRR-nebivolol üçün 98,1%, RSSS-nebivolol üçün isə 97,9%-dir.

Biotransformasiyası

Nebivolol qismən aktiv hidroksi-metabolitlərə qədər intensiv metabolizmə uğrayır. Nebivolol alitsiklik və aromatik hidroksilləşmə, N-dealkilləşmə və qlükuronlaşma yolu ilə metabolizmə uğrayır. Daha sonra N-dealkilləşmə vasitəsilə əmələ gələn hidroksi metabolitlər və qlükuronlaşma vasitəsilə əmələ gələn qlükuronidlərə çevrilir. Nebivololun aromatik hidroksilləşmə yolu ilə metabolizmi CYP2D6-dan asılı genetik oksidativ polimorfizmdən asılıdır.

Xaric olması

Metabolizmi sürətli olan şəxslərdə nebivolol enantiomerlərinin yarımxaricolma dövrü təqribən 10 saat təşkil edir. Metabolizmi zəif olanlarda isə bu zaman 3-5 dəfə çoxdur. Metabolizmi sürətli olanlarda RSSS-enantiomerinin plazmada konsentrasiyası SRRR-enantiomerlə müqayisədə bir qədər yüksəkdir. Metabolizmi zəif olanlarda bu fərq daha çoxdur.
Metabolizmi sürətli olanlarda hər iki enantiomerin hidroksimetabolitlərinin yarımxaricolma dövrü təqribən 24 saatdır, metabolizmi zəif olanlarda isə bu müddət təxminən 2 dəfə daha çoxdur.
Bir çox xəstələrdə (sürətli metabolizmə malik) nebivololun sabit plazma konsentrasiyasına 24 saat ərzində, hidroksi-metabolitlərinin isə bir neçə gün ərzində nail olunur.
İstifadəyə başladıqdan bir həftə sonra, qəbul edilən dozanın 38%-i sidiklə, 48%-i isə nəcislə xaric olunur. Sidiklə xaric olunan dəyişilməmiş nebivololun miqdarı dozanın 0,5%-dən azdır.

Xəttilik/Qeyri-xəttilik

Nebivolol xətti farmakokinetika nümayiş etdirir.

Klinikaya qədər təhlükəsizlik məlumatları
Genotoksiklik və kanserogenlik üzrə ənənəvi tədqiqatlara əsasən, əldə edilən klinakayaqədərki məlumatlarda insan üçün zərərli təsirlər aşkar olunmamışdır.

İstifadəsinə göstərişlər
Hipertoniya
Essensial hipertoniyanın müalicəsi.
Xroniki Ürək Çatışmazlığı (XÜÇ)
70 yaşdan yuxarı xəstələrdə stabil yüngül və orta ağır dərəcəli xroniki ürək çatışmazlığının standart müalicəsinə əlavə.

Əks göstərişlər
RİTMOGEN-in tərkibindəki təsiredici maddəyə və köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı hiperhəssaslıq
Qaraciyər çatışmazlığı və qaraciyərin funksiyasının pozulması
Kəskin ürək çatışmazlığı, kardiogen şok və ya venadaxili inotrop preparatların yeridilməsini tələb edən ürək çatışmazlığının dekompensasiyası
Bundan əlavə, digər β-blokatorlar kimi RİTMOGEN aşağıdakı hallarda əks göstərişdir:
Sino-atrial blokada da daxil olmaqla, sinus düyününün zəifliyi sindromu
İkinci və üçüncü dərəcəli blokadalar (peysmekersiz)
Anamnezdə bronxospazm və bronxial astmanın olması
Müalicə olunmayan feoxromasitoma
Metabolik asidoz
Bradikardiya (müalicəyə başlamazdan əvvəl ürək döyüntülərinin sayının 60-dan az olması)
Hipotoniya (sistolik qan təzyiqi < 90 mm c.s.)
Periferik qan dövranının ağır dərəcəli pozulmaları

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri
Aşağıda göstərilən xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri ümumiyyətlə bütün β-adrenergik antaqonistlərə şamil edilir.
Anesteziya
β Blokadanın davam etməsi induksiya və intubasiya zamanı aritmiyaların yaranma riskini azaldır.
β-Blokatorların istifadəsi cərrahi əməliyyata hazırlıq dövründə dayandırılırsa, əməliyyata ən azı 24 saat qalmış qəbulu dayandırmaq lazımdır. Miokardın zəifləməsinə səbəb olan bəzi anestetiklərin istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur. Azan siniri ilə bağlı reaksiyaların (vaqal reaksiyalar) qarşısını almaq məqsədilə venadaxilinə atropin təyin oluna bilər.
Ürək-damar sistemi
Ümumiyyətlə, β-adrenergik antaqonistlər müalicə olunmayan durğunluq ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə vəziyyəti stabilləşənə qədər istifadə olunmamalıdır.
Ürəyin işemik xəstəliyi olan pasiyentlərdə β-adrenergik antaqonistlərlə müalicə tədricən, məsələn, 1-2 həftədən çox müddət ərzində dayandırılmalıdır. Ehtiyac olarsa, stenokardiyanın ağırlaşmasının qarşısını almaq üçün, eyni zamanda başqa müalicəyə başlamaq lazımdır.
β-Adrenergik antaqonistlər bradikardiyaya səbəb ola bilər: əgər ürək döyüntülərinin sayı sakitlik vaxtı 50-55-dən az olarsa və/və ya xəstə bradikardiyaya xas simptomlar hiss edərsə, doza azaldılmalıdır.
β-Adrenergik antaqonistlər aşağıdakı hallarda ehtiyatla istifadə olunmalıdır:
Periferik qan dövranının pozulmaları olan xəstələrdə (Reyno xəstəliyi və ya sindromu, fasiləli axsama), belə ki bu pozulmalar ağırlaşa bilər;
β-Blokatorlar keçiriçiliyə mənfi təsir göstərdiyi üçün, ürəyin birinci dərəcəli blokadası olan xəstələrdə;
α-reseptorların qıcıqlanması nəticəsində koronar arteriyalar daraldığı üçün Prinsmetal stenokardiyası olan xəstələrdə: β-adrenergik antaqonistlər stenokardiya tutmalarının sayını və davam etmə müddətini

artıra bilər.
Nebivololun verapamil və diltiazem kimi kalsium kanalının antaqonistləri, I sinif aritmiyaəleyhinə preparatlar və mərkəzi təsirli antihipertenziv preparatlarla birlikdə istifadəsi tövsiyə olunmur.
Metabolizm/Endokrinoloji
RİTMOGEN şəkərli diabeti olan xəstələrdə qlükozanın səviyyəsinə təsir etmir. Buna baxmayaraq, diabetli xəstələrdə ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur, belə ki nebivolol hipoqlikemiyanın bəzi simptomlarının (taxikardiya, ürək döyüntülərinin artması) aşkar olunmasına mane ola bilər.
β-Blokatorlar hipertiroidizm olan xəstələrdə taxikardiya simptomlarını maskalaya bilər. Müalicənin qəflətən dayandırılması simptomları artıra bilər.
Tənəffüs sistemi
Xroniki obstruktiv ağciyər xəstəlikləri olan xəstələrdə tənəffüs yollarının daralması arta bildiyi üçün, β-adrenergik antaqonistlər ehtiyatla istifadə olunmalıdır.
Digər
Anamnezində psoriaz olan xəstələr β-adrenergik antaqonistləri yalnız diqqətli müayinədən sonra istifadə edə bilər.
β-Adrenergik antaqonistlər allergenlərə qarşı həssaslığı və anafilaktik reaksiyaların ağırlıq dərəcəsini artıra bilər.
Xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində nevbivololun istifadəsinə başlayarkən müntəzəm nəzarət tələb olunur. İstifadəsi və dozası ilə bağlı "İstifadə qaydası" bölməsinə baxın. Göstəriş olmadan müalicə qəflətən dayandırılmamalıdır.
Bu dərman vasitəsinin tərkibində laktoza vardır. Qalaktozaya qarşı dözümsüzlük, ümumi laktaza defisiti və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası kimi nadir irsi problemləri olan xəstələr bu dərman vasitəsini istifadə etməməlidir.
Bu dərman vasitəsinin hər dozasının tərkibində 23 mq-dan az natrium vardır. Bu miqdarla bağlı əlavə təsirlərin baş verməsi ehtimal olunmur.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsir
Farmakodinamik təsirlər
Aşağıda göstərilən qarşılıqlı təsirlər ümumilikdə β-adrenergik antaqonistlərə aiddir:
Tövsiyə olunmayan kombinasiyalar
I sinif aritmiyaəleyhinə preparatalar (xinidin, hidroxinidin, sibenzolin, flekainid, dizopiramid, lidokain, meksiletin, propafenon)
Atrio-ventrikulyar keçiriciliyin vaxtına olan təsir güclənə bilər və neqativ inotrop təsir arta bilər.
Verapamil/diltiazem tipli kalsium kanalının antaqonistləri
Ürək əzələsinin yığılmasına və atrio-ventrikulyar keçiriciliyə neqativ təsir. β-Blokatorlarla müalicə alan xəstələrdə verapamilin venadaxilinə təyini ağır hipotoniyaya və atrio-ventrikulyar blokadaya səbəb ola bilər.
Mərkəzi təsirə malik antihipertenziv preparatlar (klonidin, quanfasin, moksonidin, metildopa, rilmenidin)
Mərkəzi təsirli antihipertenziv preparatlar mərkəzi simpatik tonusu azaldaraq (ürək döyüntülərinin sayının və ürək atımının azalması) ürək çatışmazlğının pisləşməsinə səbəb ola bilər. Bu preparatların istifadəsinin xüsusilə β-blokatorlardan əvvəl qəflətən dayandırılması "rikoşet" hipertoniyanın yaranma riskini artırır.
Ehtiyatla istifadə olunan kombinasiyalar
III sinif aritmiyaəleyhinə preparatlar (Amiodaron)
Atrio-ventrikulyar keçiriciliyin vaxtına olan təsir güclənə bilər
Anestetiklər – inhalyasiya olunan halogenlər
β-Blokatorlar və anestetiklərin yanaşı istifadəsi reflektor taxikardiyanı zəiflədə bilər və hipotoniya riskini artıra bilər. Ümumi qayda olaraq, β-blokatorların istifadəsini qəflətən dayandırmaq olmaz. Əgər xəstə RİTMOGEN qəbul edirsə, anestezioloqa bu barədə məlumat verilməlidir.
İnsulin və oral antidiabetik preparatlar

Baxmayaraq ki, nebivolol qlükozanın səviyyəsinə təsir göstərmir, yanaşı istifadəsi hipoqlikemiyanın müəyyən simptomlarının aşkar olunmasına mane ola bilər (ürək döyüntülərinin artması, taxikardiya).
Nəzərə alınmalı olan kombinasiyalar
Digitalis qlikozidləri
Yanaşı istifadə atrio-ventrikulyar keçiriciliyin vaxtını uzada bilər. Nebivololla aparılan klinik tədqiqatlarda qarşılıqlı təsirin klinik əlamətləri aşkar olunmamışdır. Nebivolol diqoksinin kinetikasına təsir etmir.
Dihidropiridin tipli kalsium antaqonistləri (amlodipin, felodipin, lasidipin, nifedipin, nikardipin, nimotipin, nitrendipin)
Yanaşı istifadə hipotoniya riskini artıra bilər, həmçinin ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə sol mədəciyin yığılma funksiyasının daha da pisləşməsinin riskini artırır.
Antipsixotik və antidepressant preparatlar (trisiklik antidepressantlar, barbituratlar və fenotiazinlər)
Yanaşı istifadəsi β blokatorların hipotenziv təsirini artıra bilər (additiv təsir).
Qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar (QSİƏP)
Nebivololun qan təzyiqini azaldan effektinə təsir etmir.
Simpatomimetik preparatlar
Yanaşı istifadə β-blokatorların effektinə əks təsir göstərə bilər. β-Adrenergik vasitələr α və β adrenergik təsirləri olan α-adrenergik aktivliyə malik simpatomimetiklərin α-adrenergik təsirinə səbəb ola bilər (arterial hipertenziya, nəzərə çarpan bradikardiya və blokada).
Farmakokinetik qarşılıqlı təsirlər
Nebivololun metabolizmində CYP2D6 izofermenti iştirak etdiyi üçün, bu fermenti inhibə edən maddələrlə, məsələn, paroksetin, flüoksetin, tioridazin və xinidinlə birlikdə istifadəsi nebivolulun plazmada səviyyəsinin artmasına və bununla bağlı həddindən artıq bradikardiyanın və əlavə təsirlərin yaranma riskinin artmasına səbəb ola bilər.
Simetidinlə yanaşı istifadəsi nebivololun plazmada səviyyəsini artırır, lakin klinik təsir göstərmir. Ranitindlə yanaşı istifadəsi nebivolulun farmakokinetikasına təsir etmir. RİTMOGEN yeməklə birlikdə qəbul olunarsa və yemək qəbulları arasında antasid istifadə olunarsa yanaşı təyin oluna bilər. Nebivololun nikardipinlə kombinasiyası hər iki dərman vasitəsinin plazmadakı səviyyəsinə az dərəcədə təsir edir, klinik effekt dəyişmir. Alkoqol, furosemid və ya hidroxlortiazidlə birlikdə istifadəsi nebivololun farmakokinetikasına təsir etmir. Nebivolol varfarinin farmakokinetikası və farmakodinamikasına təsir etmir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi
Hamiləlik kateqoriyası: C
Uşaq dünyaya gətirmə potensialı olan qadınlar/Hamiləliyə nəzarət (Kontrasepsiya)
Hamiləlik planlaşdıran qadınlara bu dərman vasitəsini istifadə etmək tövsiyə olunmur. Əgər müalicə müddətində hamiləlik baş verərsə, RİTMOGEN in istifadəsi dayandırılmalıdır.
Hamiləlik
Nebivolol hamiləliyə/dölə/yenidoğulmuşa zərərli təsir göstərən farmakoloji təsirlərə malikdir.
Ümumiyyətlə, β-adrenoreseptorların blokatorları plasentar perfuziyanı azaldır, bu isə böyümənin ləngiməsi, bətndaxili ölüm, düşük və ya vaxtından əvvəl doğuşlara səbəb olur. Döldə və yenidoğulmuşlarda əlavə təsirlər (hipoqlikemiya və bradikardiya) meydana çıxa bilər. Əgər β-adrenoreseptorların blokatorları ilə müalicəyə ehtiyac varsa, $β_1$-adrenoreseptorlarının seçici blokatorlarına üstünlük verilməlidir.
Əgər zərurət yoxdursa, nebivolol hamiləlik zamanı istifadə olunmamalıdır. Əgər nebivololla müalicənin aparılması zəruri hesab olunursa, uşaqlıq-cift qan dövranı və dölün inkişafı nəzarətdə saxlanmalıdır. Hamiləliyə və ya dölə zərərli təsir aşkar olunarsa, alternativ müalicə nəzərdən keçirilməlidir. Yenidoğulmuş diqqətli müşahidə altında olmalıdır. Hipoqlikemiya və bradikardiya simptomları adətən ilk 3 gün ərzində gözlənilir.
Laktasiya
Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, nebivolol ana südü ilə xaric olunur.

İnsanlarda preparatın ana südünə keçib-keçməməsi məlum deyil. Bir çox β-blokatorlar, xüsusilə nebivolol və onun aktiv metaboloitləri kimi lipofil komponentli preparatlar müxtəlif dərəcədə ana südünə keçir. Buna görə də nebivololun istifadəsi zamanı ana südü ilə qidalandırma tövsiyə olunmur.
Fertillik
Nebivololun insanlarda fertilliyə təsiri barədə tədqiqatlar mövcud deyil.

Nəqliyyat vasitələri və digər potensial təhlükəli mexanizmlərin idarəetmə qabiliyyətinə təsiri
Nəqliyyat vasitələri və digər potensial təhlükəli mexanizmlərin idarəetmə qabiliyyətinə təsiri ilə bağlı tədqiqatlar mövcud deyil.
Farmakodinamik tədqiqatlar göstərmişdir ki, nebivolol psixomotor funksiyaya təsir etmir. Nəqliyyat vasitələri və digər potensial təhlükəli mexanizmlərin idarə olunması zamanı bəzən başgicəllənmə və zəifliyin əmələ gəlməsi nəzərə alınmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası
Hipertoniya
Böyüklər
Tövsiyə olunan doza gündə bir tabletdir (5 mq). Tableti hər gün eyni vaxtda qəbul etmək tövsiyə olunur. Qan təzyiqini aşağı salan təsirlər müalicədən 1-2 həftə sonra özünü biruzə verir. Bəzən optimal effekt 4 həftədən sonra meydana çıxır.
Digər antihipertenziv preparatlarla kombinasiyası
B blokatorlar tək və ya digər antihipertenziv preparatlarla birlikdə istifadə oluna bilər. Bu günə qədər əlavə antihipertenziv təsir yalnız RİTMOGEN in 12,5-25 mq dozada hidroxlortiazidlə kombinasiyası zamanı müşahidə edilmişdir.
Xroniki ürək çatışmazlığı (XÜÇ)
Stabil xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsi zamanı optimal fərdi dəstəkləyici dozaya nail olunana qədər doza tədricən artırılmalıdır.
Xəstələrdə son 6 həftə ərzində kəskin ürək çatışmazlığına keçməyən xroniki stabil ürək çatışmazlığı olmalıdır. Müalicə həkiminin xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində təcrübəli olması tövsiyə olunur.
Xəstənin müalicəyə qarşı dözümlülüyünü nəzərə alaraq, ilkin dozanın titrlənməsi 1-2 həftə intervallarla aşağıdakı kimi aparılmalıdır:
1,25 mq dozada gündə bir dəfə nebivolol, gündə bir dəfə 2,5 mq-a, sonra 5 mq-a və daha sonra 10 mq-a qədər artırılmalıdır.
Nebivololun maksimal tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 10 mq-dır.
Müalicəyə başlayarkən və hər dəfə dozanı artırarkən, xəstənin klinik vəziyyətinin stabil olmasına (xüsusilə arterial təzyiq, ürək vurğularının tezliyi, keçiriciliyin pozulması, ürək çatışmazlığının pisləşməsi əlamətlərinə görə) əmin olmaq üçün xəstə ən azı 2 saat təcrübəli həkim nəzarəti altında olmalıdır.
Əlavə təsirlər bir çox xəstələrdə maksimal dozanın təyin edilməsinə mane olur. Ehtiyac olarsa, doza tədricən azaldıla bilər və gərəkli olduğu halda, yenidən təyin edilə bilər.
Dozanın titrlənməsi zamanı ürək çatışmazlığı ağırlaşarsa və ya xəstənin müalicəyə qarşı dözümlülüyü azalarsa, əvvəlcə nebivololun dozasını azaltmaq, yaxud ehtiyac olarsa (ağır hipotoniya, kəkin ağciyər ödemi ilə müşayiət olunan ürək çatışmazlığı, kardiogen şok, simptomatik bradikardiya və ya AV blokada) istifadəsini dayandırmaq tövsiyə olunur.
Stabil xroniki ürək çatışmazlığının nebivololla müalicəsi ümumiyyətlə uzunmüddətli müalicədir.
Nebivollola müalicəni qəflətən dayandırmaq tövsiyə olunmur, belə ki bu, ürək çatışmazlığının müvəqqəti pisləşməsinə səbəb ola bilər. Müalicəni dayandırmaq lazımdırsa, doza tədricən, hər həftə iki dəfəyə qədər azaldılmalıdır.
Tabletlər yeməklə birlikdə qəbul edilə bilər, kifayət qədər miqdarda su ilə udulmalıdır.
Xüsusi qrup xəstələr
Böyrək çatışmazlığı

Böyrək çatışmazlığı olan hipertoniyalı xəstələrdə tövsiyə olunan gündəlik doza 2,5 mq-dır. Ehtiyac olarsa, doza 5 mq-a qədər artırıla bilər.
Yüngül və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı zamanı dozanın korreksiyası tələb olunmur, belə ki, maksimal dözülə bilən dozaya qədər titrlənmə fərdi olaraq aparılır. Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı (zərdab kreatinini ≥ 250µmol/l) olan xəstələrdə istifadəsi ilə bağlı təcrübə yoxdur. Buna görə də nebivololun belə xəstələrdə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Qaraciyər çatışmazlığı

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrlə bağlı məlumatlar məhdud saydadır. Buna görə də, RİTMOGEN in bu xəstlərdə istifadəsi əks göstərişdir.

Pediatrik qrup

Uşaqlar üzərində tədqiqatlar aparılmamışdır. Buna görə də uşaq və yeniyetmələrdə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Yaşlı xəstələr

65 yaşdan yuxarı xəstələrdə tövsiyə olunan başlanğıc gündəlik doza 2,5 mq-dır. Ehtiyac olarsa, gündəlik doza 5 mq-a qədər artırıla bilər. Buna baxmayaraq, 75 yaşdan yuxarı xəstələrlə bağlı təcrübənin məhdud olmasını nəzərə alaraq, ehtiyatlı olmaq və belə xəstələri daha diqqətli nəzarətdə saxlamaq lazımdır.
Maksimal dözülə bilən dozaya qədər titrlənmə fərdi olduğu üçün, dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

Əlavə təsirləri

Əlavə təsirlər Sistem Orqan Sinfinə və rastgəlmə tezliyinə görə aşağıdakı kimi təsnif olunur: Çox tez-tez (≥1/10); Tez-tez (≥1/100-dən < 1/10-a qədər); Bəzən (≥1/1000-dən < 1/100-ə qədər); Nadir (≥1/10000-dən < 1/1000-ə qədər); Çox nadir (< 1/10000), Məlum olmayan (mövcud məlumatlara əsasən başvermə tezliyini müəyyən etmək mümkün deyil).
Əsas xəstəlikdən asılı olaraq fərqlər olduğu üçün hipertoniya və xroniki ürək çatışmazlığı üçün əlavə təsirlər ayrı-ayrı təsnif olunmuşdur.

Hipertoniya

Yüngül və orta intensivliyə malik əlavə təsirlər sistem orqan sinfinə və rastgəlmə tezliyinə görə aşağıdakı kimi təsnif olunmuşdur:

İmmun sisteminin pozğunluqları

Məlum olmayan: angionevrotik ödem, hiperhəssaslıq

Psixiatrik pozğunluqlar

Bəzən: gecə kabusları, depressiya

Sinir sisteminin pozğunluqları

Tez-tez: baş ağrısı, başgicəllənmə, paresteziya
Çox nadir: bayılma

Görmə pozğunluqları

Bəzən: görmənin pozulması

Ürək pozğunluqları

Bəzən: bradikardiya, ürək çatışmazlığı, AV keçiriciliyin zəifləməsi/AV blokada

Damar pozğunluqları

Bəzən: hipotoniya, fasiləli axsama (artması)

Tənəffüs sisteminin, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları

Tez-tez: dispnoe
Bəzən: bronxospazm

Mədə-bağırsaq sisteminin pozğunluqları

Tez-tez: qəbizlik, ürəkbulanma, ishal
Bəzən: dispepsiya, köpmə, qusma

Dəri və dərialtı piy toxumasının pozğunluqları

Bəzən: qaşınma, eritematoz səpgi

Çox nadir: psoriazın ağırlaşması
Reproduktiv sistemin pozğunluqları
Bəzən: impotensiya
Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə nahiyəsində pozğunluqlar
Tez-tez: yorğunluq, ödem
Aşağıda göstərilən əlavə təsirlər bəzi β-adrenergik reseptorların istifadəsi ilə bağlı yaranmışdır: hallusinasiya, psixoz, huşun pozulması, ətrafların soyuq və sianotik olması, Reyno fenomeni, gözlərdə quruluq və praktolol tipli okulo-mukokutan toksiklik.
Xroniki ürək çatışmazlığı
XÜÇ zamanı yaranan əlavə təsirlər nebivolol qəbul edən 1067 nəfər və plasebo qrupda olan 1061 nəfərin iştirak etdiyi plasebo nəzarətli klinik tədqiqatdan əldə olunmuşdur. Bu tədqiqat zamanı, plasebo qrupunda olan 334 nəfərlə (31,5%) müqayisədə, 449 nəfər nebivolol qəbul edən xəstədə (42,1%) səbəb-nəticə əlaqəsi olan əlavə təsirlər qeydə alınmışdır.
Nebivolol qəbul edən xəstələrdə ən çox qeydə alınan əlavə təsir bradikardiya və başgicəllənmə idi, hər iki əlavə təsir təqribən 11% xəstələrdə qeydə alınmışdır. Plasebo qrupunda bu əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi müvafiq olaraq, 2% və 7% idi.
Xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsi zamanı klinik əhəmiyyət kəsb edən əlavə təsirlərə (ən azı dərman vasitəsinin qəbulu ilə bağlı olduğu ehtimal olunan) aşağıdakılar aiddir:
Plasebo qrupunda olan 5,2% xəstə ilə müqayisədə, nebivolol qəbul edən 5,8% xəstədə ürək çatışmazlığı pisləşmişdir.
Plasebo qrupunda olan 1% xəstə ilə müqayisədə, nebivolol qəbul edən 2,1% xəstədə postural hipotoniya qeydə alınmışdır.
Plasebo qrupunda olan 0,8% xəstə ilə müqayisədə, nebivolol qəbul edən 1,6% xəstədə dərman vasitəsinə qarşı dözümsüzlük qeydə alınmışdır.
Plasebo qrupunda olan 0,9% xəstə ilə müqayisədə, nebivolol qəbul edən 1,4% xəstədə birinci dərəcəli atrio-ventrikulyar blokada qeydə alınmışdır.
Plasebo qrupunda olan 0,2% xəstə ilə müqayisədə, nebivolol qəbul edən 1,0% xəstədə aşağı ətrafların ödemi qeydə alınmışdır.

Doza həddinin aşılması
Nebivololun qəbulu zamanı doza həddinin aşılması ilə bağlı məlumatlar mövcud deyil.
Simptomları
β-Blokatorların doza həddinin aşılması simptomları: bradikardiya, hipotoniya, bronxospazm və kəskin ürək çatışmazlığı.
Müalicəsi
Doza həddinin aşılması və ya hiperhəssalıq hallarında xəstə ciddi nəzarət altında olmalı və intensiv terapiya şöbəsində müalicə almalıdır. Qanda qlükozanın səviyyəsi yoxlanmalıdır. Mədənin yuyulması, aktivləşdirilmiş kömür və işlədici preparatlar dərman vasitəsinin qalıqlarının mədə-bağırsaq traktından sorulmasının qarşısını ala bilər. Süni tənəffüsə ehtiyac yarana bilər. Bradikardiya və həddindən artıq vaqal reaksiyalar atropin və ya metilatropinin istifadəsi ilə müalicə oluna bilər. Hipotoniya və şok plazma/plazma əvəzedicilər ilə müalicə olunmalıdır, ehtiyac olarsa, katexolaminlər istifadə oluna bilər. β-Blokatorun təsirinin qarşısını almaq üçün təxminən 5 mkq/dəqiqə dozadan başlayaraq izoprenalin hidroxlorid və ya 2,5 mkq/dəqiqə dozadan başlayaraq dobutaminin tələb olunan effekt əldə olunana qədər yavaş-yavaş venadaxilinə yeridilə bilər. Refrakter hallarda izoprenalin dopaminlə kombinə oluna bilər. Əgər bu doza ilə arzuolunan effekt əldə olunmazsa, qlukaqonun 50-100 mkq/kq dozada venadaxilinə yeridilməsi nəzərdən keçirilə bilər. Ehtiyac olarsa, inyeksiya bir saat ərzində təkrarlana bilər, daha sonra isə zərurət olduğu halda, 70 mkq/kq/saat dozada qlukaqon venadaxilinə yeridilə bilər. Müalicəyə davamlı bradikardiya hallarında, peysmeyker qoyula bilər.

Buraxılış forması
14 tablet PVDC/Alüminium folqadalı blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti
25°C-dən aşağı otaq temperaturunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlıq müddəti
2 il
Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti
Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Balaban Mahallesi, Cihaner Sokağı, No.10, 34580 Silivri-İstanbul.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi
GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,
Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520, Çankaya/ANKARA.