

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebivolol Orion, 5 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg nebivolooli, mis on võrdne 5,45 mg nebivoloolvesinikkloriidiga.  
INN. *Nebivololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 85,96 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümmargused kaksikkumerad umbes 9 mm diameetriga tabletid, mille ühel küljel on ristpoolitusjooned.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Stabiilse kerge ja mõõduka kroonilise südamepuudulikkuse ravi lisaks standardravile 70-aastastel ja vanematel patsientidel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### ***Hüpertensioon***

##### *Täiskasvanud*

Annus on üks tablett (5 mg) ööpäevas, soovitavalt iga päev samal kellaajal.

Vererõhku alandav toime ilmneb pärast 1...2 nädala pikkust ravi. Mõnikord saavutatakse soovitud toime alles 4 nädala pärast.

##### *Kombineerimine teiste antihüpertensiivsete ravimitega*

Beeta-blokaatoreid saab kasutada kas üksi või koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Seni on antihüpertensiivse toime suurenemist täheldatud ainult juhul, kui 5 mg Nebivolol Orion'i kombineeritakse 12,5...25 mg hüdroklorotiasiidiga.

##### *Neerupuudulikkusega patsiendid*

Neerupuudulikkusega patsientidele on soovitatav algannus 2,5 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni.

##### *Maksapuudulikkusega patsiendid*

Andmed maksapuudulikkusega või halvenenud maksafunktsiooniga patsientide kohta on piiratud. Seega on Nebivolol Orion'i kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud.

#### *Eakad*

Üle 65-aastaste patsientide puhul on soovitatav algannus 2,5 mg ööpäevas. Vajaduse korral võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni. Kuna üle 75-aastaste patsientide ravi puhul on ravikogemus piiratud, peab nendega ettevaatlik olema ning neid patsiente tuleb hoolega jälgida.

#### *Lapsed*

Nebivolooli ei soovitata kasutada lastel ning alla 18 aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

#### ***Krooniline südamepuudulikkus***

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi peab alustama annuse järk-järgulise suurendamisega, kuni saavutatakse optimaalne individuaalne annus.

Eelneva kuue nädala jooksul peab patsiendi krooniline südamepuudulikkus olema stabiilne ilma ägeda südamepuudulikkuse episoodideta. Raviarstil peaks soovitatavalt olema kogemus kroonilise südamepuudulikkuse ravis.

Nende patsientide puhul, kes saavad kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavaid ravimeid, sh diureetikume ja/või digoksiini ja/või AKE inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide, tuleb nimetatud ravimite annused kahe nädala jooksul enne Nebivolol Orion'i ravi alustamist stabiliseerida.

Annuste järk-järguline suurendamine tuleb läbi viia 1...2 nädalaste intervallidega vastavalt patsiendi taluvusele järgmiselt: 1,25 mg nebivolooli, mis suurendatakse 2,5 mg-ni üks kord ööpäevas, siis 5 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel 10 mg-ni üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg nebivolooli üks kord ööpäevas.

Ravi alustamine ning iga annuse suurendamine peab toimuma kogenud arsti järelvalve all vähemalt kahetunnise perioodi jooksul, kindlustamaks, et kliiniline seisukord (eriti vererõhk, pulss, südame juhtehäired, märgid südamepuudulikkuse halvenemisest) jääb stabiilseks.

Kõrvaltoimete ilmnemine võib takistada kõigil patsientidel maksimaalse soovitatud annuse kasutamist. Vajaduse korral võib annust ka järk-järgult ka vähendada ning seejärel taas suurendada.

Kui südamepuudulikkus tiitrimise faasi ajal halveneb või ilmneb organismi talumatus ravimi suhtes, soovitatakse kõigepealt vähendada nebivolooli kogust või vajaduse korral kasutamine otsekohe lõpetada (kui ilmneb raske hüpotensioon, südamepuudulikkuse halvenemine akuutse pulmonaarse tursega, kardiogeenne šokk, sümptomaatiline bradükardia või AV-blokk).

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi nebivolooliga on reeglina pikaajaline.

Nebivolooliga ravi ei ole soovitatav järsku lõpetada, kuna see võib kaasa tuua südamepuudulikkuse hetkelise halvenemise. Kui lõpetamine on vajalik, tuleb annust järk-järgult vähendada – poole võrra nädalas.

#### *Neerupuudulikkusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkuse korral ei ole vaja annust kohandada, kuna maksimaalne talutav annus on individuaalselt kohandatav. Raske neerupuudulikkusega patsientide (seerumi kreatiniin  $\geq 250$  mikromol/l) ravimisel kogemus puudub. Seega ei soovitata nebivolooli nendel patsientidel kasutada.

#### *Maksapuudulikkusega patsiendid*

Andmed maksapuudulikkusega patsientide kohta on piiratud. Seega on Nebivolol Orion'i kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud.

### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik, kuna maksimaalne talutav annus on individuaalselt kohandatav,

### *Lapsed*

Nebivolooli ei soovitata kasutada lastel ning alla 18 aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

### Manustamisviis

Tablett või osa sellest tuleb alla neelata piisava koguse vedelikuga (näiteks ühe klaasi veega). Tabletti võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Maksapuudulikkus või maksafunktsiooni häired.
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompensatsioon, mis vajab intravenoosset inotroopset ravi.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom, kaasa arvatud sinuatriaalne blokaad.
- Teise ja kolmanda astme südameblokaad (ilma südamestimulaatorita).
- Raske bronhiaalastma või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Ravimata feokromotsütoom.
- Metaboolne atsidoos.
- Bradükardia (pulss < 60 lööki minutis enne ravi alustamist).
- Hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 90 mmHg).
- Rasked perifeerse vereringe häired.
- Kombinatsioon floktafeniini ja sultopriidiga (vt ka lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Vt ka lõik 4.8.

Järgnevad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad kõigi beeta-adrenergiliste antagonistide kohta üldiselt.

### *Anesteesia*

Beetablokaadiga jätkamine vähendab arütmiate esinemise riski induktsiooni ja intubatsiooni käigus. Kui beetablokaadi operatsiooni ettevalmistamise ajal häiritakse, tuleb beeta-adrenergiliste antagonistide manustamine katkestada vähemalt 24 tundi enne seda.

Ettevaatus on vajalik teatud anesteetikumidega, mis põhjustavad müokardiaalset depressiooni, nagu näiteks tsüklopropan, eeter või trikloroetüleen. Patsienti saab vagaalse reaktsiooni eest kaitsta veenisisesse atropiini manustamisega.

### *Südameveresoonekond*

Üldiselt ei tohi beeta-adrenergilisi antagonistide siiani ravimata südame paispuudulikkusega patsientidel kasutada, enne kui nende seisund on stabiliseerunud.

Südame isheemiatõvega patsientidel tuleb ravi beeta-adrenergiliste antagonistidega lõpetada järkjärgult, st. 1...2 nädala jooksul. Vajaduse korral tuleb samal ajal alustada asendusraviga, et ennetada stenokardia ägenemist.

Beeta-adrenergilised antagonistid võivad esile kutsuda bradükardiat: juhul kui pulsisagedus puhkeolekus langeb alla 50...55 lööki minutis ja/või patsiendil esineb bradükardia sümptomeid, tuleb annust vähendada.

Beeta-adrenergiliste antagonistide kasutamisel tuleb olla ettevaatlik:

- patsientidel, kellel on perifeerse vereringe häired (Raynaud' tõbi või sündroom, vahelduv lonkamine), kuna võib ilmuda nende häirete ägenemine;
- patsientidel, kellel on esimese astme südameblokaad, kuna beetablokaatorid pikendavad ülejuhteaega;
- patsientidel, kes põevad alfaretseptoritest vahendatud koronaararteri vasokonstriksioonist põhjustatud Prinzmetali stenokardiat: beeta-adrenergilised antagonistid võivad suurendada stenokardiahoogude arvu ja kestvust.

Nebivolooli kombineerimine verapamiili ja diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite antagonistidega, I klassi antiarütmiliste ravimitega ning tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega ei ole üldiselt soovitatav, täpsemaks infoks vt lõik 4.5.

#### *Ainevahetus- ja endokriinsüsteem*

Nebivolool ei mõjuta diabeetikutest patsientide glükoositaset. Diabeetikutega peab siiski ettevaatlik olema, kuna nebivolool võib varjata teatavaid hüpotglükeemia sümptomeid (tahhükardia, südame pekslemine).

Beeta-adrenergilised blokaatorid võivad varjata hüpertüreooosi tahhükardilisi sümptomeid. Järsk lõpetamine võib sümptomeid võimendada.

#### *Hingamisteed*

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel peab beeta-adrenergilisi antagonistide kasutamise ettevaatlikult, kuna hingamisteede kitsenemine võib süveneda.

#### *Muud*

Patsiendid, kellel on anamneesis psoriaas, peaksid beeta-adrenergilisi antagonistide tarvitama ainult pärast hoolikat kaalumist.

Beeta-adrenergilised antagonistid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ning raskendada anafülaktilist reaktsiooni.

Beetablokaatorid võivad põhjustada vähenenud lakrimatsiooni.

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired, ei tohi seda ravimit tarvitada.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamine nebivolooliga nõuab regulaarset jälgimist. Annuste ja manustamisviisi kohta vt lõik 4.2. Ravi ei tohi katkestada järsku, kui see ei ole selgelt näidustatud. Edasiseks infoks vt lõik 4.2.

## **4.5 Koostoime teiste ravimitega ning muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### ***Vastunäidustatud kombinatsioonid***

*Floktafeniin (NSAID)*: beetablokaatorid võivad takistada kompensatoorset kardiovaskulaarset reaktsiooni, mida seostatakse floktafeniini indutseeritud hüpotensiooni või šokiga.

*Sultopriid (antipsühhootikum)*: nebivolooli ei tohi sultopriidiga samaaegselt manustada, kuna see suurendab ventrikulaarse arütmia riski.

#### ***Mittesoovitavad kombinatsioonid***

*I klassi antiarütmikumid (kinidiin, hüdrokinidiin, tsibensoliin, flekainiid, disopüramiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon)*: mõju atrioventrikulaarsele juhtajale võib võimendada ning negatiivne inotropiline toime suureneka (vt lõik 4.4).

*Verapamiili/diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite antagonistid*: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja atrioventrikulaarsele juhtele. Verapamiili intravenoosne manustamine beetablokaatori raviga patsientidele võib viia raskekujulise hüpotensiooni ning atrioventrikulaarse blokaadini (vt lõik 4.4).

*Tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ained (klonidiin, guanfatsiin, moksonidiin, metüüldopa, rilmenidiin)*: manustamine samaaegselt koos tsentraalse toimega antihüpertensiivsete ravimitega võib südamepuudulikkust süvendada, langetades tsentraalset sümpaatilist toonust (pulsi ning südame minutimahu langus, vasodilatsioon) (vt lõik 4.4). Järsk lõpetamine, eriti eelneades beetablokaatorite katkestamisele, võib suurendada hüpertensiooni „tagasilöögi“ efekti.

### **Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid**

*III klassi antiarütmilised ravimid (amiodaroon)*: mõju atrioventrikulaarsele juhtele võib võimendada.

*Anesteetikumid – inhaleeritavad halogeenid*: beeta-adrenergiliste antagonistide ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib nõrgestada reflektstahhükardiat ning suurendada hüpotensiooni ohtu (vt lõik 4.4). Reeglina tuleb vältida beetablokaatorite ravi järsku lõpetamist. Anestesioloogi peab informeerima, kui patsient kasutab Nebivolol Orion'i.

*Insuliin ja suukaudsed antidiabeetilised ravimid*: ehkki nebivolool ei mõjuta glükoositaset, võib nende kooskasutamine teatud hüpoplükeemia sümptomeid varjata (tahhükardia, südame pekslemine).

*Baklofeen (antispastiline aine), amifostiin (antineoplastiline aine)*: samaaegne kasutamine antihüpertensiivsete ravimitega võib põhjustada vererõhu langust ning seega peab antihüpertensiivsete ravimite annuseid vastavalt sellele kohandama.

*Meflokviin (malaariavastane ravim)*: teoreetiliselt võib manustamine koos beeta adrenergiliste blokaatoritega kaasa aidata QTc intervalli pikenemisele.

### **Tähelepanu nõudvad kombinatsioonid**

*Südameglükosiidid*: kooskasutamine võib tõsta atrioventrikulaarset juhteaega. Kliinilised uuringud nebivolooliga ei ole näidanud mingit koosmõju. Nebivolool ei mõjuta digoksiini kineetikat.

*Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumi antagonistid (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nifedipiin, nikardipiin, nimodipiin, nitrendipiin)*: kooskasutamine võib suurendada hüpotensiooni ohtu ning südamepuudulikkusega patsientide puhul ei saa välistada ventrikulaarse pumba funktsiooni edasist halvenemist.

*Antipsühhootikumid, antidepressandid (tritsüklilised, barbituraadid ja fenotiasiinid), orgaanilised nitraadid ja ka muud antihüpertensiivsed ained*: kooskasutamine võib tugevdada beetablokaatorite hüpotensiivset toimet (toimete summeerumine).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)*: ei mõjuta nebivolooli vererõhku alandavat toimet. Märkimisväärne on see, et väike ööpäevane antitrombootiline annus atsetüülsalitsüülhapet (nt 50 või 100 mg) on ohutu koos Nebivolol Orion'iga.

*Sümpatomimeetilised ained*: kooskasutamine võib toimida vastupidiselt beeta-adrenergiliste antagonistide mõjule. Beeta-adrenergilised ained võivad viia sümpatomimeetiliste ainete vastandamata alfa-adrenergilisele tegevusele koos nii alfa-kui beeta-adrenergiliste mõjudeni (hüpertooniatõve, raskekujulise bradükardia ja südameblokaadi oht).

### **Farmakokineetilised koostoimed**

Kuna nebivolooli metabolismis osaleb CYP2D6 isoensüüm, võib seda ensüümi inhibeerivate ainete, eriti paroksetiini, fluoksetiini, tioridasiini, kinidiini, terbinafiini, bupropiooni, klorokviini ja levomepromasiini, manustamine koos nebivolooliga viia nebivolooli suurenenud plasmatasemeteni, mida seostatakse liigse bradükardia ja kõrvaltoimete suurenenud ohuga.

Koosmanustamine tsimetidiiniga tõstis nebivolooli plasmatasemeid kliinilist mõju muutmata. Ranitidiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Eeldusel, et Nebivolol Orion'i manustatakse söögikorra ajal ning antatsiidi söögikordade vahepeal, võib neid kahte ravimit koos kasutada.

Nebivolooli kombineerimine nikardipiiniga tõstis pisut mõlemate ravimite plasmatasemeid kliinilist toimet muutmata. Koosmanustamine alkoholi, furosemiidi või hüdroklorotiasiidiga ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Nebivolool ei mõjuta varfariini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Nebivoloolil on farmatseutiline toime, mis võib olla raseduse ajal ja/või lootele/vastsündinule ohtlik. Üldiselt vähendavad beeta-adrenoretseptorite blokaatorid platsenta perfusiooni, mida on seostatud kasvupeetuse, emakasisese surma, aborti või enneaegse sünnitusega. Lootel ja vastsündinul võivad ilmnedavad vastupidised mõjud (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui beeta-adrenoretseptorite blokaatorite ravi on vajalik, on eelistatumad beeta 1-selektiivsed adrenoretseptorid. Nebivolooli ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud äärmisel vajadusel. Kui nebivolooli ravi osutub vajalikuks, tuleb jälgida uteroplatsentaarset vereringet ja loote kasvu. Kahjuliku mõju korral rasedusele või lootele tuleb kaaluda alternatiivset ravi. Vastsündinut peab hoolikalt jälgima. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid ilmnevad harilikult esimese kolme päeva jooksul.

##### Imetamine

Loomuuringud on näidanud, et nebivolool eritub emapiima. Ei ole teada, kas ravim eritub ka inimese rinnapiima. Enamik beetablokaatoreid, eriti lipofiilsed koostisosad nagu nebivolool ning selle aktiivsed metaboliidid, kanduvad rinnapiima, ehkki erineval määral. Seega ei ole rinnaga toitmise ajal nebivolooli manustamine soovitatav.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nebivolooli toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilised uuringud on näidanud, et 5 mg nebivolooli ei mõjuta psühhomotoorseid funktsioone. Mõned patsiendid võivad kogeda kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8), mis on peamiselt põhjustatud vererõhu langusest, näiteks pearinglus või minestamine. Nende ilmumise korral peab hoiduma sõiduki juhtimisest ja muudest tähelepanu nõudvatest tegevustest. Need toimed ilmnevad tõenäolisemalt ravi alguses või pärast annuse suurendamist.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on toodud hüpertensiooni ja kroonilise südamepuudulikkuse kohta eraldi, kuna põhihaigused on erinevad.

##### Hüpertensioon

Kõrvaltoimed on esitatud alltoodud tabelis, organsüsteemide kaupa ja vastavalt esinemissagedusele:

ORGANSÜSTEEMI KLASS	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
Psühhiaatrilised häired		hirmuunenäod, depressioon	
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, paresteesiad		minestamine/sünkoop

Silma kahjustused		halvenenud nägemine	
Südame häired		bradükardia, südamepuudulikkus, aeglustunud AV juhtivus/AV-blokaad	
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, vahelduv lonkamine (või selle süvenemine)	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	bronhospasm	
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, iiveldus, kõhulahtisus	düspepsia, puhitused, oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		kihelus, erütematoosne lööve	angioödeem, psoriaasi ägenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		impotentsus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus, ödeem		

Mõnede beeta-adrenergiliste antagonistide puhul on ilmnenu ka järgnevaid kõrvaltoimeid: hallutsinatsioonid, psühhos, segasusseisund, külmad/tsüanootilised jäsemed, Raynaud' sündroom, kuivad silmad ning praktoolootüüpi okulo-mukokutaanne toksilisus.

Beetablokaatorid võivad põhjustada vähenenud lakrimatsiooni.

#### Krooniline südamepuudulikkus

Andmed kõrvaltoimete kohta kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel põhinevad ühe platseebokontrolliga kliinilise uuringu tulemustel, kus osales 1067 patsienti, kes said nebivolooli ja 1061 patsienti, kes said platseebot. Nimetatud uuringus esines vähemalt osaliselt põhjusliku seosega kõrvaltoimeid 449 (42,1%) nebivolooli kasutanud patsiendil ja 334 (31,5%) platseebot kasutanud patsiendil. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed nebivolooli kasutanud patsientidel olid bradükardia ja pearinglus, mõlemad esinesid ligikaudu 11%-l patsientidest. Vastavad esinemissagedused platseebogrupis olid vastavalt ligikaudu 2% ja 7%.

Järgnevalt on toodud juhud, kus ilmnes kõrvaltoime (vähemalt võimalikus põhjuslikus seoses ravimi kasutamisega) ja mida peetakse oluliseks kroonilise südamepuudulikkuse ravi korral:

- Südamepuudulikkuse süvenemist esines 5,8% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 5,2% platseebot saanud patsientidega.
- Posturaalse hüpotensiooni esinemisest teatati 2,1% nebivolooli saanud patsiendi puhul, võrreldes 1,0% platseebot saanud patsiendiga.
- Ravimi talumatust esines 1,6% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 0,8% platseebot saanud patsiendiga.
- Esimese astme atriuventrikulaarne blokaad esines 1,4% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 0,9% platseebot saanud patsiendiga.
- Alajäsemete turset täheldati 1% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 0,2% platseebot saanud patsiendiga.

#### **4.9 Üleannustamine**

Nebivolooli üleannustamise kohta andmed puuduvad.

#### Sümptomid

Beetablokaatorite üleannustamise sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ning äge südamepuudulikkus.

## Ravi

Üleannustamise või ülitundlikkusreaktsiooni korral peab patsienti pidevalt jälgima ja ravima intensiivraviosakonnas. Vere glükoositaset tuleb kontrollida. Veel seedetraktis asuvate ravimijääkide imendumist saab ennetada maoloputusega ja aktiivsöe ning lahtistite manustamisega. Vajalikuks võib osutada kunstlik ventilatsioon. Bradükardiat või ulatuslikke vagaalseid reaktsioone peab ravima atropiini või metüül-atropiini manustamisega. Hüpotensiooni ja šoki ravimiseks peab manustama plasmal/plasmaasendajaid ning vajaduse korral katehoolamiine. Beeta blokeerivat toimet saab vähendada, kui manustada veeni aeglaselt isoprenaliinvesinikkloriidi, alustades annusest ligikaudu 5 mikrogrammi/min, või dobutamiini, alates annusest 2,5 mikrogrammi/min, kuni saavutatakse soovitud toime. Refraktaarsetel juhtudel võib isoprenaliini kombineerida dopamiiniga. Kui ka see ei anna soovitud tulemust, võib kaaluda 50...100 mikrogrammi/kg glükagooni manustamist intravenoosselt. Vajaduse korral võib süsti ühe tunni möödudes korrata ning vajadusel sellele järgnevalt teha intravenoosset glükagooni infusiooni 70 mikrogrammi/kg/h. Äärmuslike raviresistentse bradükardia juhtude esinemisel võib patsiendile paigaldada südamestimulaatori.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid

ATC kood: C07AB12

#### Toimemehhanism

Nebivolool on ratseemiline segu kahest enantiomeerist: SRRR-nebivolool (ehk d-nebivolool) ja RSSS-nebivolool (ehk l-nebivolool). See kombineerib kahte farmakoloogilist toimet:

- See on konkureeriv ja selektiivne beeta-retseptorite antagonist: selline toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeer).
- Sellel on nõrk veresooni laiendav toime, seda koostoime tõttu L-arginiini/lämmastikoksiidi metabolismirajaga.

#### Farmakodünaamilised toimed

Nebivolooli ühekordsed ja korduvad annused vähendavad südame löögisagedust ja vererõhku puhkeolekus ja füüsilisel koormusel, nii normaalse kui ka kõrgeenenud vererõhuga patsientide puhul. Antihüpertensiivne mõju säilib ka pikaajalise ravi korral.

Terapeutilistes annustes puudub nebivoloolil alfa-adrenergiline antagonism.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüpertensiivsete patsientide lühiajalisel või kauakestval ravil nebivolooliga väheneb süsteemne vaskulaarne resistentsus. Hoolimata südame löögisageduse vähenemisest ei vähene puhkeolekus ega füüsilisel koormusel oluliselt südame väljutusmaht, seda löögimahu suurenemise tõttu. Nende hemodünaamiliste erinevuste kliiniline tähtsus ei ole võrreldes teiste beeta1 retseptorite antagonistidega täiesti selgunud.

Hüpertensiivsetel patsientidel tõstab nebivolool NO-vahendatud vaskulaarset vastust atsetüülkoliinile (ACh), mis endoteeli düsfunktsiooniga patsientidel on vähenenud.

Platseebokontrolliga suremuse-haigestumuse uuringus, mis hõlmas 2128  $\geq$  70-aastast (keskmine vanus 75,2 aastat) patsienti, kellel on stabiilne krooniline südamepuudulikkus, normaalse või häiritud vasaku vatsakeste väljutusfraktsiooniga (keskmine LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , jaotunud järgmiselt: LVEF väiksem kui 35% 56%-l patsientidest, LVEF vahemikus 35...45% 25%-l patsientidest ja LVEF rohkem kui 45% 19%-l patsientidest), patsiente jälgiti keskmiselt 20 kuu jooksul ning ilmnas, et nebivolool, kasutatuna lisaks standardravile, pikendas märkimisväärselt aega kardiovaskulaarsetest põhjustest tingitud surma või hospitaliseerimiseni (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) ning vähendas suhtelist riski 14% (absoluutne vähenemine: 4,2%). Riski vähenemine sellisel määral ilmnas 6 kuud kestnud ravi järel ning säilis kogu ravi vältel (keskmine ravi kestus: 18 kuud). Nebivolooli toime oli sõltumatu



uuritud populatsiooni vanusest, soost või vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist. Üldine suremus ei saavutanud võrreldes platseebogrupiga statistilist erinevust (absoluutne vähenemine: 2,3%).

Nebivolooliga ravitud patsientide puhul täheldati äkksurmade vähenemist (4,1% vs. 6,6%, suhteline vähenemine 38%).

*In vitro* ja *in vivo* loomkatsed näitasid, et nebivoloolil puudub sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus.

*In vitro* ja *in vivo* loomkatsed näitasid, et farmakoloogilistes annustes ei ole nebivoloolil membraanset stabiliseerivat toimet.

Tervetel vabatahtlikel ei olnud nebivoloolil tähelepanuväärset toimet maksimaalsele koormustaluvusele ega vastupidavusele.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Nebivolool on lipofiilne kardioselektiivne beetablokaator ilma ISA või membraani stabiliseerivate omadusteta (l-enantiomeer). Samuti on sellel lämmastikoksiidi poolt vahendatav vasodilatoorne mõju (d-enantiomeer).

### Imendumine

Mõlemad nebivolooli enantiomeerid imenduvad kiirelt suukaudsel manustamisel. Nebivolooli imendumist ei mõjuta toit, nebivolooli võib võtta söögiaegadest sõltumatult.

### Jaotumine

Plasmas on mõlemad nebivolooli enantiomeerid peamiselt seotud albumiiniga.

Plasmavalkudega seonduvus on 98,1% SRRR-nebivolooli puhul ja 97,9% RSSS-nebivolooli puhul. Jaotusruumala jääb vahemikku 10,1 ja 39,4 l/kg.

### Biotransformatsioon

Nebivolool metaboliseerub suurel määral, osaliselt tekib aktiivseid hüdroksümetaboliite. Nebivolool metaboliseerub atsüklilise ja aromaatsa hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuronideerumise teel; lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism aromaatsa hüdroksüleerimise teel allub CYP2D6 sõltuval geneetilisele oksüdatiivsele polümorfismile.

Nebivolooli suukaudne biosaadavus on kiiresti metaboliseerivatel isikutel keskmiselt 12% ning aeglaselt metaboliseerivatel isikutel peaaegu täielik. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ja sama annuse korral on muutumatu nebivolooli maksimaalne plasmakontsentratsioon aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 23 korda kõrgem kui kiiresti metaboliseerijatel. Võrreldes muutumatu ravimi ja aktiivsete metaboliitide hulka, erinevad maksimaalsed plasmakontsentratsioonid üksteisest 1,3...1,4-korda. Kuna metaboliseerumise kiirused erinevad, tuleb Nebivolol Orion'i annust alati patsiendi individuaalsetele vajadustele vastavalt kohandada: aeglasel metaboliseerijad võivad seega vajada väiksemaid annuseid.

Lisaks tuleb annust kohandada üle 65-aastastel patsientidel, neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Kiiresti metaboliseerijatel on nebivolool-enantiomeeride eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 10 tundi. Aeglaselt metaboliseerijatel on see aeg 3...5 korda pikem. Kiiresti metaboliseerijatel on RSSS-enantiomeeri plasmakontsentratsioonid mõnevõrra kõrgemad kui SRRR-enantiomeeril. Aeglaselt metaboliseerijatel on see erinevus suurem. Kiiresti metaboliseerijatel on mõlema enantiomeeri hüdroksümetaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 24 tundi ning aeglaselt metaboliseerijatel ligikaudu kaks korda pikem.

Tasakaalukontsentratsioon plasmatasemetes on enamikel patsientidest (kiiresti metaboliseerijatel) saavutatav 24 tunni jooksul ja hüdroksümetaboliitidel mitme päeva pärast. Plasmakontsentratsioonid on annusest sõltuvad, kui annused on suuruses 1...30 mg. Nebivolooli farmakokineetikat vanus ei mõjuta.

## Eritumine

Üks nädal pärast manustamist on 38% annusest eritunud uriiniga ning 48% väljaheitega. Neerude kaudu eritub nebivolooli muutumatult vähem kui 0,5% annusest.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTLISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Krospovidoon, tüüp A  
Poloksameer 188  
Povidoon K 30  
Mikrokristalliline tselluloos  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on PVC/PE/PVDC alumiinium blistris.

Pakendi suurused: 30, 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

572508

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:07.06.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** juunis 2013