

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEBILET, 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 5 mg nebivolooli (nebivoloolvesinikkloriidina): 2,5mg SRRR nebivolooli (või d-nebivolool) ja 2,5mg RSSS nebivolooli (või l- nebivolool).

INN Nebivololum

Abiained: iga tablett sisaldab 141.75 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4 ja 6.1)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged, ümarad, ristpoolitusjoonega tabletid

Tablette saab jagada neljaks võrdseks osaks.

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

Essentsiaalne hüpertensioon.

Täiskasvanud

Üks tablett (5 mg) ööpäevas, eelistatult alati samal kellaajal.

Tablette võib manustada söögi ajal.

Vererõhku alandav toime ilmneb 1...2 nädalat pärast ravi alustamist. Mõnikord saavutatakse optimaalne toime alles nelja nädala pärast.

Kombinatsioon teiste vererõhku alandavate ravimitega.

Beeta-adrenoblokaatoreid võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Seni on vererõhku alandava toime suurenemist täheldatud vaid Nebilet'i kombineerimisel 12,5...25 mg hüdroklorotiasiidiga.

Neerupuudulikkusega patsiendid.

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

Maksapuudulikkusega patsiendid.

Maksapuudulikkusega või maksfunktsiooni häirega patsientide kohta piisavad andmed puuduvad. Seetõttu on Nebilet tabletid neile patsientidele vastunäidustatud.

Eakad patsiendid.

Üle 65-aastastele patsientidele soovitatav algannus on 2,5 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni. Kuna üle 75-aastaste patsientide kohta piisavad andmed puuduvad, tuleb neile patsientidele ravimit manustada ettevaatusega ja hoolikal jälgimisel.

Lapsed ja noorukid.

Laste ja noorukitega ei ole uuringuid läbi viidud. Seetõttu ei soovitata ravimit kasutada lastel ja noorukitel.

Krooniline südamepuudulikkus (KSP)

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi tuleb alustada annuse järk-järgulise suurendamisega individuaalse optimaalse säilitusannuse saavutamiseni.

Eelneva kuue nädala jooksul peab patsiendi krooniline südamepuudulikkus olema stabiilne ilma ägeda südamepuudulikkuse episoodideta.

On soovitatav, et raviarst omaks kogemusi kroonilise südamepuudulikkuse ravis.

Patsiendid, kes saavad kardiovaskulaarsüsteemi toimivaid ravimeid, kaasaarvatud diureetikume ja/või digoksiini ja/või AKE inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide, tuleb enne ravi alustamist Nebilet'iga nende ravimite annused kahe nädala jooksul stabiliseerida.

Annuste järk-järgulist suurendamist tuleb alustada 1 kuni 2 nädalase intervalliga vastavalt patsiendi taluvusele:

1,25 mg nebivolooli annust suurendatakse 2,5mg-ni kord päevas, järgnevalt 5 mg kord päevas ja seejärel 10 mg-ni kord päevas.

Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg nebivolooli kord päevas.

Esimese annuse ja iga järgneva suurendatud annuse manustamise järgselt peab patsient olema kogenud raviarsti järelvalve all vähemalt kahe tunni jooksul, et veenduda seisundi stabiilsuses (eriti mis puudutab vererõhku, südame löögisagedust, ülejuhtehäireid, südamepuudulikkuse süvenemise märke).

Kõrvaltoimete esinemine võib takistada kõigil patsientidel maksimaalse soovitatud annuse kasutamist. Vajadusel võib annust järk-järgult vähendada ja vajadusel alustada taas annuse suurendamist.

Kui annuse tiitrimise faasis südamepuudulikkuse süveneb või pole ravim talutav, on soovitatav nebivolooli annust vähendada või vajadusel kasutamine koheselt lõpetada (kui esineb raske hüpotensioon, südamepuudulikkuse süvenemine koos ägeda kopsuõdeemiga, kardiogenne šokk, sümptomaatiline bradükardia, või AV-blokaad).

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi on üldjuhul pikaajaline. Ravi nebivolooliga ei tohi katkestada järsku, sest see võib viia mööduva südamepuudulikkuse süvenemiseni. Kui ravi katkestamine on siiski vajalik, tuleb annust vähendada järk-järgult: 1-nädalaste intervallidega võib annust vähendada poole võrra eelnevast doosist.

Tabletti võib võtta koos toiduga.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge ja mööduka neerupuudulikkusega patsientidel pole annust vaja kohandada, sest maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt. Raske neerupuudulikkusega patsientide (seerumi kreatiniin $\geq 250 \mu\text{mol/L}$) kohta andmed puuduvad. Seetõttu pole nebivolooli kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kogemused maksapuudulikkusega patsientidel on piiratud. Seetõttu on Nebilet'i kasutamine nimetatud patsientidel vastnäidustatud.

Eakad patsiendid

Annust ei ole vajalik kohandada, sest maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole ravimiga uuringuid läbi viidud. Seetõttu ei ole Nebileti kasutamine lastel ning noorukitel soovitatav.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine nebivolooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Maksapuudulikkus või maksatalitluse häire.
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompensatsiooniepisoodid, mis vajavad i.v. inotroopset ravi.

Nagu ka teiste β -adrenoblokaatorite kasutamine on Nebileti kasutamine vastunäidustatud kui esineb:

- siinussõlme nõrkuse sündroom (ka sinuatriaalne-blokaad),
- 2. ja 3. astme atrio-ventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita),
- varem esinenud bronhospasmid ja bronhiaalastma,
- ravimata feokromotsütoom,
- metaboolne atsidoos,
- bradükardia (südamefrekvents vähem kui 60 lööki minutis enne ravi algust),
- hüpotensioon (süstoolne vererõhk <90mmHg),
- rasked perifeerse verevarustuse häired.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

(vt ka lõik 4.8 Kõrvaltoimed)

Järgmised hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad üldiselt β -adrenoblokaatorite kohta.

Anesteesia. β -blokaator-ravi foonil väheneb rütmihäirete tekke oht üldanesteesia sissejuhatamisel ning intubatsioonil. Kui β -blokaad operatsiooni ettevalmistamisel katkestatakse, peab β -adrenoblokaatori manustamise lõpetama vähemalt 24 tundi enne operatsiooni. Ettevaatus on vajalik selliste anesteetikumide kasutamisel, mis põhjustavad müokardi depressiooni nagu süklopropan, eeter ja triklooretüleen. Vagalse (*N. vaguse*) reaktsiooni eest saab patsienti kaitsta atropiini intravenoosse manustamisega.

Süda ja veresooned. Üldiselt ei või β -adrenoblokaatoreid mitteravitud südamepuudulikkusega haigetele manustada enne, kui seisund on stabiliseerunud.

Südame isheemiatõvega haigetel peab β -adrenoblokaatoritega ravi lõpetama järk-järgult st 1...2 nädala vältel. Vajadusel tuleb samal ajal alustada asendusraviga, et vältida stenokardia raskenemist.

β -adrenoblokaatorid võivad vallandada bradükardia. Kui pulss rahuolekus on vähem kui 50...55 lööki minutis ja/või patsiendil tekivad bradükardia sümptomid, tuleb annust vähendada.

β -adrenoblokaatoreid peab ettevaatlikult manustama järgmistel juhtudel:

- patsientidele, kellel on perifeerse verevarustuse häired (Raynaud tõbi või Raynaud sündroom, claudicatio intermittens), sest nende haiguste sümptomaatika võib süveneda;
- patsientidele, kellel on 1. astme AV-blokaad, sest β -adrenoblokaatorid pikendavad ülejuhteaega,
- patsientidele, kellel on α -retseptorite vahendatud takistamatu koronaararterite vasokonstriksioonist Prinzmetali stenokardia: β -adrenoblokaatorid võivad stenokardiahooгу muuta sagedasemaks ja kestmamaks.

Nebivolool kombinatsioonis verapamiili ning diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoritega, I klassi antiarütmikumide või tsentraalselt toimivate hüpertensioonivastaste ravimitega pole üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.5).

Ainevahetuse- ja endokriinsüsteem. NEBILET tabletid ei mõjuta diabeetikutel veresuhkru taset. Sellest hoolimata peab diabeedi korral olema ettevaatlik, sest nebivolool võib maskeerida hüpoglükeemia mõningaid sümptomeid (tahhükardia, südamekloppimine).

β -adrenoblokaatorid võivad kilpnäärme hüperfunktsiooni korral varjata tahhükardiat. Ravi järsk katkestamine võib neid sümptomeid tugevdada.

Hingamisteed. Kroonilise obstruktiivse hingamisteede haigusega patsientidele peab β -adrenoblokaatoreid manustama ettevaatlikult, sest bronhospasmid võivad tugevneda.

Muud. Patsientidele, kellel on olnud psoriaas, peab β -blokaatoreid andma hoolikalt kaalutledes. β -adrenoblokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja muuta anafülaktilisi reaktsioone raskemaks.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamine nebivolooliga vajab regulaarset järelevalvet. Annustamise ja manustamisviisi (vt lõik 4.2). Ravi katkestamine ei peaks toimuma järsku, kui see pole erakorraliselt nii näidustatud. Edasise informatsiooni saamiseks vt lõik 4.2.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lapp-laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumise häire ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Järgmised koostoimed on β -adrenoblokaatoritele ühised.

Kombinatsioonid mida ei soovitata:

Klass I antiarütmikumid (kinidiin, hüdrokinidiin, tsibensoliin, flekainiid, disopüramiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon): toime AV ülejuhtejale võib potentseeruda ja negatiivne inotropne toime tugevneda (vt lõik 4.4).

Verapamiili/diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorid: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja AV ülejuhtele. Verapamiili intravenoosne manustamine patsientidele, kes samaaegselt saavad ravi β -adrenoblokaatoritega võib viia tõsise hüpotensioonini ja AV blokaadini (vt lõik 4.4)

Tsentraalselt toimivad antihüpertensiivsed ained (klonidiin, guanfatsiin, moksonidiin, metüüldopa, rilmenidiin): samaaegne kasutamine koos tsentraalselt toimivate hüpertensiooni ravimitega võib tsentraalset sümpaatilist toonust vähendades halvendada südamepuudulikkuse seisundit (südame löögisageduse ja südame minutimahu langus, vasodilatatsioon) (vt lõik 4.4). Kui ravimi kasutamine järsku lõpetada, suureneb nn tagasilöögi efektina vererõhu kõrgenemise oht.

Kombinatsioonid, mida tuleb kasutada ettevaatusega:

Klass III antiarütmikumid (amiodaroon): toime AV ülejuhtejale võib potentseeruda.

Anesteetikumid (inhaleeritavad): β -adrenoblokaatorite ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib pärssida reflektstahhükardiat ja sellega suurendada hüpotoonia tekkimise ohtu. (vt lõik 4.4). Üldjuhul tuleb vältida β -adrenoblokaatorite ravi järsku lõpetamist. Kui kasutatakse NEBILET tablette, tuleb sellest anestezioloogile teatada.

Insuliin ja suukaudsed antidiabeetikumid. NEBILET tabletid ei mõjuta glükoosi sisaldust veres, kuid see ravim võib maskeerida hüpoglükeemia mõningaid sümptome (südamekloppimine, tahhükardia).

Baklofeen (antispastiline aine) ja amifostiin (antineospastiline aine) samaaegne kasutamine antihüpertensiivsete ravimitega suurendab tõenäoliselt vererõhu langust, seega tuleb antihüpertensiivsete ainete annust vastavalt kohandada.

Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb olla tähelepanelik:

Südameglükosiidid. Südameglükosiidid võivad koos β -adrenoblokaatoritega pikendada AV ülejuhteaega. Nebivolooliga tehtud kliinilistel uurimistel siiski niisugust koostoimet ei täheldatud. Nebivolool ei mõjuta digoksiini kineetikat.

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorid (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nifedipiin, nikardipiin, nimodipiin, nitrendipiin): samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni ohtu ja südamepuudulikkusega patsientide puhul ei saa välistada vatsakese pumba funktsiooni edasist halvenemist.

Antipsühhootikumid, antidepressandid: (tritsüklilised, barbituraadid ja fenotiasiinid): samaaegne kasutamine võib tugevdada β -adrenoblokaatorite hüpotensiivset toimet.

MSPVA-mittesteroidsed põletikuvastased ained: ei mõjuta nebivolooli vererõhku langetavat toimet.

Sümpaatomimeetilised ained: Samaaegne kasutamine võib toimida vastupidiselt β -adrenoblokaatorite toimele. β -adrenergilised ained võivad viia takistamatu α -adrenergilise aktiivsuse korral nii sümpaatomimeetiliste ainete α - kui ka β -adrenergiliste toimeteni (hüpertensiooni risk, raske bradükardia ja südame blokaadi oht).

Farmakokineetilised koostoimed:

Kuna CYP2D6 isoensüüm osaleb nebivolooli ainevahetuses, võib samaaegne manustamine koos ainete mis inhibeerivad seda ensüümi, eriti paroksetiin, fluoksetiin, tioridasiin ja kinidiin, viia nebivolooli suurenenud plasmasisaldusele, põhjustades rasket bradükardiat ja kõrvaltoimeid.

Koosmanustamine tsimetidiiniga suurendab nebivolooli sisaldust plasmas, kuid ei mõjuta selle kliinilist toimet.

Ranitidiini samaaegne kasutamine ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat. Kuna NEBILET tablette võetakse söögi ajal ja antatsiide söögiaegade vahel, võib mõlemaid ravimeid koos kasutada. Kombineerides nebivolooli nikardipiiniga suureneb veidi mõlema aine sisaldus plasmas, ilma et kliiniline toime muutuks. Alkoholi, furosemiidi või hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat. Nebivolool ei mõjuta varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus ja imetamine.

Rasedus

Nebivoloolil on farmakoloogilisi toimeid, mis võivad mõjuda rasedusele ja/või lootele/vastsündinule ebasoodsalt.

β -adrenoblokaatorid vähendavad platsenta verevarustust, mis võib põhjustada loote kasvu pidurdumist, surma, nurisünnitust ja enneaegset sünnitust. Lisaks võivad lootel ja vastsündinul ilmned ebasoovitavad toimed (hüpotglükeemia ja bradükardia). Kui ravi β -adrenoblokaatoritega on vajalik, tuleks eelistada β_1 -selektiivseid adrenoblokaatoreid. Nebivolooli ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see pole hädavajalik. Kui ravi nebivolooliga on vajalik, tuleb jälgida platsentaarset vereringet ja loote kasvu. Ebasoovitavate toimete ilmnemisel tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Vastsündinut tuleb hoolega jälgida. Esimese kolme päeva jooksul võivad ilmned bradükardia ja hüpotglükeemia.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nebivolool eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas inimesel eritub nebivolool rinnapiima. Enamus β -adrenoblokaatoritest, eriti lipofiilsed ained nagu nebivolool ja tema aktiivsed metaboliidid, erituvad erinevas hulgas emapiima, mille tõttu ei ole NEBILETi kasutamine imetamise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nebivolooli toime kohta sõidukite juhtimisesse puuduvad andmed. Farmakodünaamilised uurimised näitasid, et nebivolool ei mõjuta psühhomotoorset talitlust. Sõidukite juhtimisel ja masinate käitamisel peab arvestama, et mõnikord võib tekkida pearinglus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis tekivad hüpertensiooni ja KSP-d põdevatel patsientidel, on tulenevalt põhihaiguste erinevusest esitatud eraldi.

Hüpertensioon

Kõrvaltoimete hindamisel võetakse aluseks järgmised esinemissagedused:

Väga sage:	($\geq 1/10$)
Sage:	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt:	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv:	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv:	($< 1/10000$)
Teadmata:	(esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Angioneurootiline ödeem, ülitundlikkus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Hirmuunenäod, depressioon

Närvisüsteemi häired

Sage: Peavalu, pearinglus, paresteesiad

Väga harv: Minestus

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: Nägemishäired

Südame häired

Aeg-ajalt: Bradükardia, südame puudulikkus, aeglustunud AV-ülejuhtivus / AV blokaad

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: Hüpotensioon, *claudicatio intermittens*'i raskenemine.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: Düsnoe

Aeg-ajalt: Bronhospasm

Seedetrakti häired

Sage: Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus

Aeg-ajalt: Düspepsia, meteorism, oksendamine

Naha ja nahaalsukoe kahjustused

Aeg-ajalt: Pruuritus, erütematoosne naha punetus
Väga harv: Psoriaasi süvenemine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Aeg-ajalt: Impotentsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: Väsimus, tursed

Lisaks on mõnel β -adrenoblokaatoril kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid: hallutsinatsioonid, psühhoosid, segasusseisundid, külmad ja tsüanootilised jäsemed, Raynaud' sündroom, kuivad silmad ja praktoloogitüüpi okulo-mukokutaanne toksilisus.

Krooniline südamepuudulikkus

Andmed kõrvaltoimete kohta südamepuudulikkusega patsientidel põhinevad ühe platseebokontrolliga uuringu tulemustel, milles osales 1067 nebivolooli saanud patsienti ja 1061 platseebot saanud patsienti. Nimetatud uuringus esines vähemalt võimaliku põhjusliku seosega kõrvaltoimeid 449-l (42,1%) nebivolooli kasutanud patsiendil ning 334-l (31,5%) platseebot kasutanud patsiendil. Nebivolooli kasutanud patsientidel esinenud sagedasemad kõrvaltoimed olid bradükardia ja pearinglus, mõlemad esinesid ligikaudu 11%-l patsientidest. Vastavad esinemissagedused platseebogrupis olid 2% ja 7%. Alljärgnevalt on toodud kõik sellised kõrvaltoimed, mis olid vähemalt võimalikus põhjuslikus seoses nebivolooli kasutamisega ja mis on olulised kroonilise südamepuudulikkuse ravis:

- Südamepuudulikkuse süvenemine 5,8% nebivolooli saanud patsientidest võrreldes 5,2% platseebot saanud patsientidega.
- Posturaalsest hüpotensioonist teatati 2,1% nebivolooli saanud patsientidest võrreldes 1,0% platseebot saanud patsientidega.
- Ravimi talumatust esines 1,6% nebivolooli patsientidest võrreldes 0,8% platseebot saanud patsientidega.
- Esimese astme AV blokaad esines 1,4% nebivolooli saanud patsientidest võrreldes 0,9% platseebot kasutanud patsientidega.
- Alajäseme tursest teatati 1,0% nebivolooli saanud patsientidest võrreldes 0,2% platseebot kasutanud patsientidega.

4.9 Üleannustamine

NEBILET tablettide üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Sümptomid

β -adrenoblokaatorite üleannustamise sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasmid ja äge südamepuudulikkus.

Ravi

Üleannustamise või ülitundlikkusreaktsiooni korral peab haiget pidevalt jälgima ja rakendama intensiivravi. Tuleb kontrollida veresuhkru taset. Seedetraktis oleva toimeaine imendumist tuleb takistada maoloputuse ning aktiivsõe ja lahtistite andmisega. Vajaduse korral rakendada kunstlikku hingamist. Bradükardia või kõrgeenenud vagotoonia ravimiseks tuleb manustada atropiini või metüülatropiini.

Hüpotoonia ja shoki ravimiseks manustada plasmal/plasmaasendajaid ning vajaduse korral katehoolamiini.

β -adrenoblokaatorite toimet saab nõrgendada, süstides aeglaselt veeni isoprenaliini, alates annusest umbes 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ või dobutamiini, alates annusest 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, kuni on saavutatud soovitud efekt. Refraktaarsetel juhtudel tuleb kasutada isoprenaliini koos dopamiiniga. Kui need meetmed ei anna soovitud tulemusi, peab manustama intravenoosselt glükagooni 50...100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Vajaduse korral võib süstimist tunni möödumisel

korrata ja kui vaja, järgnevalt teha glükagooni infusioon annuses 70 µg/kg/tunnis. Ekstreemsetel juhtudel raviresistentse bradükardia korral tuleb haigele paigaldada südame tehisrütmur.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivne beeta-adrenoblokaator. ATC-kood: C07AB12.

Nebivolool on kahe enantiomeeri, SRRR-nebivolooli (ehk d-nebivolooli) ja RSSS-nebivolooli (ehk l-nebivolooli) ratseemiline segu. Ravimil on kaks farmakoloogilist toimet:

- nebivolool on konkureeriv ja selektiivne beeta-retseptori antagonist: see toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeerile),
- nebivoloolil on nõrk veresooni laiendav toime, arvatavasti koostoime tõttu L-arginiini/lämmastikoksiidi ainevahetusega.

Nebivolooli ühekordsel ja korduval manustamisel väheneb südame löögisagedus ja alaneb vererõhk puhkeolekus ja füüsilise koormuse korral, seda nii normaalse kui ka kõrgeenenud vererõhuga patsientidel.

Antihüpertensiivne toime säilib ka pikaajalise ravi korral.

Nebivoloolil puudub terapeutilises annuses alfa-adrenergiline antagonism. Hüpertensiivsete patsientide lühiajalisel või kauakestval ravil nebivolooliga süsteemne vaskulaarne resistentsus väheneb.

Vaatamata südame löögisageduse vähenemisele ei vähene südame minutimaht oluliselt ei rahuolekus ega füüsilisel koormusel tänu samaaegsele löögimahu suurenemisele. Selliste hemodünaamiliste erinevuste kliiniline olulisus võrreldes β-1 retseptorite antagonistidega, pole veel täielikult selge.

Nebivolool suurendab hüpertensiivsetel patsientidel NO-vahendatud vaskulaarset vastust atsetüülkoliinile, mis on endoteeli düsfunktsiooniga patsientidel vähenenud.

2128 stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega (normipärase või häiritud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga - keskmine LVEF: 36± 12,3%, jaotunud järgmiselt: LVEF vähem kui 35% 56%-st patsientidest, LVEF vahemikus 35% ja 45% 25%-st patsientidest, ning LVEF suurem kui 45% 19%-l patsientidest) patsientidega ≥70 eluaasta (keskmine vanus 75,2 aastat) läbiviidud suremuse-haigestumuse platseebokontrolliga uuringus, kus patsiendid said lisaks standardravile 20 kuu jooksul nebivolooli, pikendas nebivolool standardraviga võrreldes oluliselt surmlõppe tekkimise ja kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimise aega (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) ning vähendas suhtelist riski 14% võrra võrreldes platseeboga (absoluutne vähenemine: 4,2%).

Nimetatud riski vähenemine saavutati 6 kuud kestnud ravi järel ja kestis kogu ravi vältel (keskmine kestus 18 kuud). Nebivolooli toime ei sõltunud uuritud populatsioonis ei vanusest, soost ega vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist. Üldsuremus ei olnud statistiliselt erinev võrreldes platseeboga (absoluutne vähenemine: 2,3%).

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

In vitro ja *in vivo* loomkatsete põhjal ei ole nebivoloolil sisemist sümpatomimeetilist aktiivsust.

In vitro ja *in vivo* loomkatsete põhjal ei ole nebivolooli farmakoloogilistel annustel membraane stabiliseerivat toimet.

Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud nebivolool märkimisväärselt maksimaalset koormustaluvust ega vastupidavust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustades imenduvad mõlemad nebivolooli enantiomeerid kiiresti. Toit ei mõjuta nebivolooli imendumist. Nebivolooli võib võtta ka söögi ajal.

Nebivolool metaboliseerub täielikult, osaliselt tekib aktiivseid hüdroksümetaboliite. Metaboliseerub alitsükliilise ja aromaatsse hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuronideerimise kaudu. Lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism hüdroksüleerimise teel on CYP2D6-sõltuva geneetilise oksüdatiivse polümorfismi aluseks. Suu kaudu antava nebivolooli biosaadavus on nendel kiiresti metaboliseerivatel isikutel keskmiselt 12% ja aeglaselt metaboliseerivatel inimestel peaaegu täielik. Püsikontsentratsiooni tingimustes ja sama annuse korral on muutumatu nebivolooli maksimaalne kontsentratsioon plasmas aeglaselt metaboliseerijatel umbes 23 korda kõrgem kui kiiresti metaboliseerijatel. Võrreldes muutumatu aine ja aktiivsete metaboliitide summaarset hulka, on maksimaalsete plasmakontsentratsioonide erinevus 1,3...1,4-kordne. Metaboliseerimise kiiruse erinevuse tõttu peab NEBILET tablette annustama alati vastavalt haige individuaalsele vajadusele. Aeglaselt metaboliseerijad võivad vajada väiksemaid annuseid. Kiiresti metaboliseerijatel on nebivolool-enantiomeeride eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 10 tundi. Aeglaselt metaboliseerijatel on see 3...5 korda pikem. Kiiresti metaboliseerijatel on plasmas RSSS-enantiomeeri sisaldus veidi kõrgem kui SRRR-enantiomeeril. Aeglaselt metaboliseerijatel on see erinevus suurem. Kiiresti metaboliseerijatel on mõlema enantiomeeri hüdroksümetaboliitide elimineerimise poolväärtusaeg keskmiselt 24 tundi ja aeglaselt metaboliseerijatel umbes kaks korda pikem.

Nebivolooli püsikontsentratsioon plasmas saabub enamusel patsientidest (kiiresti metaboliseerijatel) 24 tunni jooksul, hüdroksümetaboliitidel mitme päeva pärast. 1...30 mg nebivolooli annuste puhul on plasmakontsentratsioon lineaarses sõltuvuses annusest. Vanus ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat. Mõlemad enantiomeerid on plasmas seotud peamiselt albumiinidega. Plasmavalkudega on seotud 98,1% SRRR-nebivoloolist ja 97,9% RSSS-nebivoloolist. Nädal pärast manustamist on annusest 38% eritunud neerude kaudu ja 48% väljaheitega. Neerude kaudu eritub muutumatult vähem kui 0,5% annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised konventsionaalsed genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80, hüpromelloos, laktoosmonohüdraat, maisitärklis, kroskarmelloosnaatrium, mikrokristalne tselluloos, kõrgdispersne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimused puuduvad.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 mg tabletid on 7 tk, 14 tk, 28tk, 30tk, 50tk, 56tk, 90tk või 100tk pakendis
Tabletid on pakendatud PVC/alumiinium blistritesse.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

258699

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014