

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebilet, 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN *Nebivololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

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.

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 soovitav algannus on 2,5 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni.

Maksapuudulikkusega patsiendid

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

Eakad patsiendid

Üle 65-aastastele patsientidele soovitav 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 hoolikalt jälgimisel.

Lapsed ja noorukid

Nebilet'i ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. 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 soovitav, 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 järelevalve all vähemalt kahe tunni jooksul, et veenduda seisundi stabiilsuses (eriti mis puudutab vererõhku, südame löögisagedust, ülejuttehäireid, 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 kasutamise koheselt lõpetada (kui esineb raske hüpotensioon, südamepuudulikkuse süvenemine koos ägeda kopsuödeemiga, kardiogeenne 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.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel pole annust vaja kohandada, sest maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt. Raske neerupuudulikkusega patsientide (seerumi kreatiniin

≥250µmol/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

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

Lapsed

Nebilet'i ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole Nebilet'i kasutamine lastel ning noorukitel soovitatav. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette võib võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- Maksapuudulikkus või maksatalitluse kahjustus.
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompensatsiooniepisoodid, mis vajavad i.v. inotropset ravi.

Nagu ka teiste β-adrenoblokaatorite kasutamine on Nebilet'i 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. Vagalse (*N. vaguse*) reaktsiooni eest saab patsienti kaitsta atropiini intravenoosse manustamisega.

Süda ja veresooned

Üldiselt ei või β-adrenoblokaatoreid mitteravituid 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 ülejuhteega,
- patsientidele, kellel on α -retseptorite vahendatud takistamatu koronaarterite vasokonstriksioonist Prinzmetali stenokardia: β -adrenoblokaatorid võivad stenokardiahoogu muuta sagedasemaks ja kestvamaks.

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'i tabletid ei mõjuta diabeetikutel veresuhkru taset. Sellest hoolimata peab diabeedi korral olema ettevaatlik, sest nebolool 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 nebolooliga vajab regulaarset järelevalvet. Annustamise ja manustamisviis (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. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 ülejuhteajale võib potentseeruda ja negatiivne inotroopne 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 ülejuhtele võib potentseeruda.

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

Insuliin ja suukaudsed antidiabeetikumid. Nebilet'i tabletid ei mõjuta glükoosi sisaldust veres, kuid see ravim võib maskeerida hüpoglükeemia mõningaid sümptome (südameklõppimine, 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 ainetega mis inhibeerivad seda ensüümi, eriti paroksetiin, fluoksetiin, tiordasiin 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'i 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

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 (hüpoglükeemia 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 hüpoglükeemia.

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 rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seega emad, kes kasutavad nebivolooli, ei tohi last oma rinnapiimaga toita.

Fertiilsus

Nebivolool ei mõjutanud rottide viljakust, väljaarvatud annustes, mis olid mitu korda kõrgemad inimesel maksimaalsest soovitatavast annusest, mille puhul täheldati rottidel ja hiirtel isas- ja emasloomade reproduktiivorganite kõrvaltoimeid. Nebivolooli toime inimese fertiilsusele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid sõidukite juhtimise ja masinatega töötamise võime osas pole läbi viidud. Farmakodünaamilised uurimised näitasid, et Nebilet 5 mg ei mõjuta psühhomotoorset talitlust. Sõidukite juhtimisel ja masinatega töötamisel 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

Teatatud kõrvaltoimed, mis on enamjaolt raskusastmelt kerged või mõõdukad, on loetletud alltoodud tabelis organsüsteemide kaupa ja vastavalt esinemissagedusele:

Organsüsteem	Sage ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ - $\leq 1/100$)	Väga harv ($\leq 1/10000$)	Teadmata
--------------	----------------------------------	--	------------------------------	----------

Immuunsüsteemi häired				Angioneurootiline ödeem, ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		Hirmuunenäod, depressioon		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, paresteesiad		Minestus	
Silmadega seotud häired		Nägemishäired		
Kardiaalsed häired		Bradükardia, südame puudulikkus, aeglustunud AV-ülejuhtivus / AV blokaad		
Veresoonkonna häired		Hüpotensioon, <i>claudicatio intermittens</i> 'i raskenemine		
Hingamisteede häired	Düspnoe	Bronhospasm		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus	Düspepsia, meteorism, oksendamine		
Naha ja nahaalsukoe häired		Pruuritus, erütematoosne naha punetus	Psoriaasi süvenemine	Urtikaaria
Reproduktsioonisüsteemi häired		Impotentsus		
Üldised häired	Väsimus, ödeem			

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nebilet'i 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 aktiivsöe ja lahtistite andmisega. Vajaduse korral rakendada kunstlikku hingamist. Bradükardia või kõrgeenenud vagotoonia ravimiseks tuleb manustada atropiini või metüülatripiini.

Hüpotoonia ja shoki ravimiseks manustada plasmat/plasmaasendajaid ning vajaduse korral katehoolamiine.

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 võib kasutada isoprenaliini koos dopamiiniga. Kui need meetmed ei anna soovitud tulemusi, võib kaaluda intravenoosselt glükagooni 50...100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ manustamist. Vajaduse korral võib süstimist tunni möödumisel korrata ja kui vaja, järgnevalt teha glükagooni infusioon annuses 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tunnis}$. 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: $36 \pm 12.3\%$, 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.

Olemasolevad prekliinilised andmed ja kliinilised uuringud hüpertensiivsetel patsientidel ei näita, et nebivolool omaks kahjulikku mõju erektsioonile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustades imenduvad mõlemad nebivolooli enantiomeerid kiiresti. Toit ei mõjuta nebivolooli imendumist. Nebivolooli võib võtta ka koos või ilma söögita.

Nebivolool metaboliseerub täielikult, osaliselt tekib aktiivseid hüdroksümetaboliite. Metaboliseerub alitsükliilise ja aromaatsa hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuronideerimise kaudu. Lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism aromaatsa 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'i 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 R₁SSS-enantiomeeri sisaldus veidi kõrgem kui S₁RRR-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 annusega proportsionaalne. Vanus ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat.

Mõlemad enantiomeerid on plasmas seotud peamiselt albumiinidega. Plasmavalkudega on seotud 98,1% S₁RRR-nebivoloolist ja 97,9% R₁SSS-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 reproduktsiooni või arengutoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kõrvaltoimeid

reproduktiivfunktsioonile täheldati ainult kõrgetes annustes, mis ületasid mitmeid kordi maksimaalset inimesele soovitatavat annust (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80 (E433)
Hüpromelloos (E464)
Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Kroskarmelloosnaatrium (E468)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kõrgdispersne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E572)

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.
Kõik pakendisuurused ei pruugi olla saadaval.

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

August 2022