

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebivolol STADA, 5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg nebivolooli (nebivoloolvesinikkloriidina).  
INN. *Nebivololum*

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 167,05 mg laktoosmonohüdraati (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge, ümar, ristpoolitusjoonega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### *Hüpertensioon:*

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

#### *Krooniline südamepuudulikkus:*

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### *Hüpertensioon*

##### Täiskasvanud

Üks tablett (5 mg) ööpäevas, eelistatult alati samal kellaajal. Tablette võib manustada söögi ajal.

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

#### *Kombinatsioon teiste vererõhku alandavate ravimitega*

Beetaadrenoblokaatoreid võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Seni on vererõhku alandava toime suurenemist täheldatud vaid nebivolooli kombineerimisel 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

Maksapuudulikkusega või maksafunktsiooni häirega patsientide kohta piisavad andmed puuduvad. Seetõttu on Nebivolol STADA neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Eakad

Üle 65-aastastele patsientidele on soovitatav algannus 2,5 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni. Kuna üle 75-aastaste patsientide kohta piisavad andmed puuduvad, tuleb nende patsientide puhul olla ettevaatlik ning neid hoolikalt jälgida.

### Lapsed

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

### *Krooniline südamepuudulikkus (KSP)*

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi tuleb alustada annuse järk-järgulise suurendamisega kuni saavutatakse individuaalne optimaalne säilitusannus.

Eelneva kuue nädala jooksul peab patsiendi krooniline südamepuudulikkus olema stabiilne, ilma ägeda puudulikkuse episoodideta. On soovitatav, et raviarst omaks kogemusi kroonilise südamepuudulikkuse ravis.

Patsiendid, kes saavad kardiovaskulaarsüsteemi toimivaid ravimeid, kaasa arvatud diureetikume ja/või digoksiini ja/või AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide, tuleb enne ravi alustamist nebivolooliga nende ravimite annused kahe nädala jooksul stabiliseerida.

Annuste järk-järgulist suurendamist tuleb alustada 1...2-nädalaste intervallidega vastavalt patsiendi taluvusele: 1,25 mg nebivolooli annust suurendatakse 2,5 mg-ni üks kord ööpäevas, seejärel 5 mg-ni üks kord ööpäevas ning lõpuks 10 mg-ni üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg nebivolooli üks kord ööpäevas.

Ravi alustamisel ja iga annuse suurendamise ajal peab patsient olema vähemalt kahe tunni vältel kogenud arsti järelevalve all, et veenduda seisundi stabiilsuses (eriti mis puudutab vererõhku, südame löögisagedust, juhtehäireid, südamepuudulikkuse süvenemise tunnuseid).

Kõrvaltoimete ilmnemine võib takistada kõigil patsientidel soovitud maksimaalse annuse kasutamist. Vajadusel võib annust järk-järgult vähendada ning vajadusel uuesti alustada annuse suurendamist.

Kui annuse tiitrimise faasis südamepuudulikkus süveneb või ilmneb ravimi talumatus, on soovitatav kõigepealt nebivolooli annust vähendada või vajadusel selle kasutamine koheselt lõpetada (kui esineb raske hüpotensioon, südamepuudulikkuse süvenemine koos ägeda kopsutursega, kardiogeenne šokk, sümptomaatiline bradükardia või AV-blokaad).

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi nebivolooliga on reeglina pikaajaline.

Ravi nebivolooliga ei ole soovitatav katkestada järsku, kuna see võib viia ajutisele südamepuudulikkuse süvenemisele. Kui ravi katkestamine on vajalik, peab annust järk-järgult vähendama 1-nädalaste intervallidega ning poole annuse võrra eelnevast annusest.

### Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel pole vaja annust kohandada, sest annust kohandatakse maksimaalse talutava annuseni individuaalselt. Raske neerupuudulikkusega patsientide kohta (seerumi kreatiin  $\geq 250$  mikromooli/l ) andmed puuduvad. Seetõttu pole nebivolooli kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

### Maksapuudulikkusega patsiendid

Andmed maksapuudulikkusega patsientide kohta on ebapiisavad. Seetõttu on Nebivolol STADA kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Eakad

Annust ei ole vajalik kohandada, sest annust kohandatakse maksimaalse talutava annuseni individuaalselt.

## Lapsed

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

## *Manustamisviis*

Tablett tuleb neelata alla piisava koguse vedelikuga (näiteks ühe klaasi veega). Tabletti võib võtta koos söögiga või olenemata söögiajast.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Maksapuudulikkus või maksafunktsiooni häire.
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompensatsiooni episoodid, mis vajavad intravenoosset inotropset ravi.

Nagu teisedki beetablokaatorid, on nebivolooli kasutamine vastunäidustatud, kui esineb:

- siinussõlme nõrkuse sündroom, sh sinuatriaalne blokaad,
- II ja III astme atrioventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita),
- varem esinenud bronhospasmid ja bronhiaalastma,
- ravimata feokromotsütoom,
- metaboolne atsidoos,
- bradükardia (enne ravi alustamist on südame löögisagedus alla 60 löögi minutis),
- hüpotensioon (süstoolne vererõhk <90 mmHg),
- rasked perifeerse verevarustuse häired.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Vt ka lõik 4.8.

Järgmised hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad üldiselt beetaadrenoblokaatorite kohta.

## *Anesteesia*

Beetaadrenoblokaatorravi foonil väheneb südame rütmihäirete tekke oht üldanesteesia sissejuhatamisel ja intubatsioonil. Kui operatsiooni ettevalmistamisel beetablokaad katkestatakse, peab beetaadrenoblokaatorite manustamise lõpetama vähemalt 24 tundi enne operatsiooni. Ettevaatus on vajalik selliste anesteetikumide kasutamisel, mis põhjustavad müokardi depressiooni. Vagaalsete reaktsioonide eest saab patsienti kaitsta, manustades intravenoosselt atropiini.

## *Südameveresoonekond*

Üldiselt ei või beetaadrenoblokaatoreid manustada patsientidele, kellel on ravimata südamepuudulikkus, enne kui seisund on stabiliseerunud.

Südame isheemiatõvega patsientidel peab ravi beetaadrenoblokaatoritega katkestama järk-järgult, s.t. 1...2 nädala vältel. Vajadusel võib samaaegselt alustada asendusraviga, et vältida stenokardia süvenemist.

Beetaadrenoblokaatorid võivad esile kutsuda bradükardiat: kui pulsisagedus langeb puhkeolekus alla 50...55 löögi minutis ja/või esinevad patsiendil bradükardiale viitavad sümptomid, peab annust vähendama.

Beetaadrenoblokaatoreid peab manustama ettevaatlikult järgmistel juhtudel:

- perifeerse vereringe häiretega patsientidele (Raynaud' haigus või sündroom, *claudicatio intermittens* (vahelduv lonkamine)), sest need häired võivad süveneda;
- patsientidele, kellel on I astme AV-blokaad, sest beetaadrenoblokaatorid pikendavad ülejuhteaga;

- patsientidele, kellel on alfareseptoritest vahendatud vastandumata koronaararterite vasokonstriksioonist tingitud Prinzmetali stenokardia: beetaadrenoblokaatorid võivad stenokardiahoogude sagedust ja kestust suurendada.

Nebivolooli kombineerimine verapamiili ja diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorite, I klassi antiarütmikumide ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega ei ole üldiselt soovitatav, täpsemalt vt lõik 4.5.

#### *Metaboolne ja endokriinsüsteem*

Nebivolool ei mõjuta diabeetikutel vere glükoositaset. Sellest hoolimata peab diabeedi korral olema ettevaatlik, kuna nebivolool võib varjata teatud hüpoglükeemia sümptomeid (tahhükardia, südamepekslemine).

Beetaadrenoblokaatorid võivad hüpertüreooosi korral varjata tahhükardiat. Ravi järsk katkestamine võib sümptomeid tugevdada.

#### *Hingamisteed*

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel peab beetaadrenoblokaatoreid kasutama ettevaatusega, sest hingamisteede konstriksioon võib süveneda.

#### *Muud*

Patsientidele, kellel on anamneesis psoriaas, võib beetaadrenoblokaatoreid manustada hoolikalt kaalutledes.

Beetaadrenoblokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja muuta anafülaktilised reaktsioonid raskemaks.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamine nebivolooliga vajab regulaarset järelevalvet. Juhised annustamise ja manustamisviiside kohta vaata lõik 4.2. Ravi ei tohi katkestada järsku, välja arvatud erakorralistel näidustustel. Edasise informatsiooni saamiseks vt lõik 4.2.

#### *Abiained*

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

Alljärgnevad koostoimed kehtivad beetaadrenoblokaatorite suhtes üldiselt.

#### *Kombinatsioonid, mida ei soovitata*

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

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

Tsentraalselt toimivad antihüpertensiivsed ained (klonidiin, guanfatsiin, moksonidiin, metüüldopa, rilmenidiin): samaaegne kasutamine koos tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega võib tsentraalset sümpaatilist toonust vähendades süvendada südamepuudulikkust (südame löögisageduse ja südame väljutusmahu langus, vasodilatatsioon) (vt lõik 4.4). Ravi järsk katkestamine, eriti kui see

eelneb ravi lõpetamisele beetaadrenoblokaatoritega, võib suurendada nn tagasilöögina vererõhu kõrgenemise ohtu.

*Kombinatsioonid, mida tuleb kasutada ettevaatusega*

III klassi antiarütmikumid (amiodaroon): toime AV ülejuhteajale võib potentseeruda.

Anesteetikumid – inhaleeritavad halogeenid: beetaadrenoblokaatorite ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib nõrgendada reflektorset tahhükardiat ja suurendada riski hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4). Üldiselt tuleb vältida beetaadrenoblokaatorite ravi järsku lõpetamist. Kui patsient kasutab nebivolooli, tuleb sellest anesthesioloogile teatada.

Insuliin ja suukaudsed diabeediravimid: kuigi nebivolool ei mõjuta vere glükoositaset, võib samaaegne kasutamine varjata teatud hüpoplükeemia sümptomeid (südamepekslemine, tahhükardia).

Baklofeen (antispastiline aine), amifostiin (antineoplastiline aine): samaaegne kasutamine antihüpertensiivsete ravimitega suurendab tõenäoliselt vererõhu langust, seega tuleb antihüpertensiivsete ravimite annust vastavalt kohandada.

*Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb olla tähelepanelik*

Südameglükosiidid: samaaegne kasutamine võib pikendada AV ülejuhteagega. Nebivolooliga tehtud kliinilistes uuringutes ei ole siiski sellist koostoimet 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 patsientidel ei saa välistada vatsakeste pumbafunktsiooni edasist halvenemist.

Antipsühhootikumid, antidepressandid (tritsüklilised, barbituraadid ja fenotiasiidid): samaaegne kasutamine võib võimendada beetaadrenoblokaatorite hüpotensiivset toimet (aditiivne efekt).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA): ei mõjuta nebivolooli vererõhku langetavat toimet.

Sümpatomimeetilised ained: samaaegne kasutamine võib beetaadrenoblokaatorite toimele vastupidiselt mõjuda. Beetaadrenergilised ained võivad viia sümpatomimeetiliste ainete vastandamata toimele, avaldades nii alfa- kui beetaadrenergilisi toimeid (hüpertensiooni, tõsise bradükardia ja AV-blokaadi oht).

#### Farmakokineetilised koostoimed

Kuna nebivolooli metabolismis osaleb isoensüüm CYP2D6, võib seda ensüümi inhibeerivate ainete, eriti paroksetiini, fluoksetiini, tioridasiini ja kinidiini samaaegne manustamine viia kõrgenenud nebivolooli sisaldusele plasmas ning sellega suurendada ohtu raske bradükardia ja kõrvaltoimete tekkele.

Tsimetidiini samaaegne manustamine tõstab nebivolooli hulka plasmas, kuid ei mõjuta selle kliinilist toimet. Koosmanustamine ranitidiiniga ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat. Juhul kui Nebivolol STADA't võetakse söögi ajal ja antatsiide söögikordade vahepeal, võib mõlemat ravimit samaaegselt kasutada.

Nebivolooli kombineerimine nikardipiiniga suurendab vähesel määral mõlema ravimi sisaldust plasmas, ilma et see muudaks nende kliinilist toimet. Alkoholi, furosemiidi või hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat. Nebivolool ei mõjuta varfariini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

*Rasedus*

Nebivoloolil on farmakoloogilisi toimeid, mis võivad mõjuda kahjulikult rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Üldiselt vähendavad beetaadrenoblokaatorid platsenta verevarustust, mida on seostatud loote kasvupeetuse, üsasisese hukkumise, raseduse katkemise või enneaegse sünnitusega. Lootel ja vastsündinul võivad avalduda ravimi kõrvaltoimed (näiteks hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beetaadrenoblokaatoritega on vajalik, tuleks eelistada beeta<sub>1</sub>-selektiivseid adrenoblokaatoreid.

Nebivolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud äärmisel vajadusel. Kui ravi nebivolooliga peetakse vajalikuks, tuleb jälgida verevoolu emaka ja platsenta vahel ning loote kasvu. Kui avalduvad kahjulikud toimed rasedusele või lootele, tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist. Vastsündinut tuleb hoolikalt jälgida. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid avalduvad reeglina esimese kolme elupäeva jooksul.

#### *Imetamine*

Loomkatsed on näidanud, et nebivolool eritub emapiima. Ei ole teada, kas inimesel nebivolool rinnapiima eritub. Enamus beetaadrenoblokaatoritest, eriti lipofiilsed ained nagu nebivolool ja selle aktiivsed metaboliidid, erituvad erinevas hulgas rinnapiima. Seetõttu ei ole imetamine ravi ajal nebivolooliga soovitatav.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilised uuringud on näidanud, et nebivolool ei mõjuta psühhomotoorset funktsiooni. Sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel peab arvestama, et mõnikord võib tekkida pearinglus ja väsimus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed, mis tekivad hüpertensiooni ja kroonilist südamepuudulikkust põdevatel patsientidel, on tulenevalt põhihaiguste erinevustest esitatud eraldi.

#### *Hüpertensioon*

Tabelis loetletud kõrvaltoimed, mis on enamikus nõrga kuni mõõduka tugevusega, on jaotatud organsüsteemide kaupa ning järjestatud vastavalt esinemissagedusele:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage (≥1/100 kuni &lt; 1/10)</b>	<b>Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni &lt; 1/100)</b>	<b>Väga harv (&lt;1/10 000)</b>	<b>Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
Immuunsüsteemi häired				angioneurootiline turse, ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		hirmuunenäod, depressioon		
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, paresteesiad		minestus	
Silma kahjustused		nägemishäired		
Südame häired		bradükardia, südamepuudulikkus, aeglustunud AV- ülejuhteaeg/AV-blokaad		
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, vahelduv lonkamine (selle süvenemine)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	bronhospasm		
Seedetrakti häired	kõhukinnisus,	düspepsia, meteorism,		

	iiveldus, kõhulahtisus	oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelemine, erütematoosne lööve	psoriaasi ägenemine	urtikaaria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		impotentsus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus, turse			

Lisaks on mõnedel beetaadrenoblokaatoritel täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: hallutsinatsioonid, psühhosid, segasus, külmad/tsüanootilised jäsemed, Raynaud' sündroom, silmade kuivus, praktoloogtüüpi okulo-mukokutaanne toksilisus.

#### *Krooniline südamepuudulikkus*

Andmed kroonilise südamepuudulikkusega patsientide kohta põhinevad ühe platseebokontrolliga kliinilise uuringu tulemustel, kus osales 1067 patsienti, kes said nebivolooli ja 1061 patsienti, kes said platseebot. Nimetatud uuringus esines vähemalt võimaliku 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, mis mõlemad esinesid ligikaudu 11%-l patsientidest. Vastavad esinemissagedused platseebogrupis olid vastavalt ligikaudu 2% ja 7%.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed (mis olid vähemalt võimalikus põhjuslikus seoses ravimi kasutamisega) mida loetakse oluliseks kroonilise südamepuudulikkuse ravis:

- Südamepuudulikkuse süvenemine esines 5,8% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 5,2% platseebot saanud patsiendiga.
- 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 AV-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.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Nebivolooli üleannustamisest ei ole teatatud.

#### *Sümptomid*

Beetaadrenoblokaatorite üleannustamise sümptomid on: bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja äge südamepuudulikkus.

#### *Ravi*

Üleannustamise või ülitundlikkusreaktsiooni korral peab patsienti pidevalt jälgima ja ravima intensiivravi osakonnas. Tuleb kontrollida vere glükoositaset. Veel seedetraktis asuvate ravimijääkide imendumist saab ennetada maoloputusega ja aktiivsõe ning lahtistite manustamisega. Vajalik võib olla kunstlik ventilatsioon. Bradükardiat või ulatuslikke vagealseid reaktsioone tuleb ravida atropiini või metüülatripiini manustamisega. Hüpotensiooni ja šoki ravimiseks tuleb manustada plasmats/plasmaasendajaid ning vajaduse korral katehoolamiine. Beetaadrenoblokeerivat toimet saab nõrgendada, manustades aeglaselt veeni isoprenaliinvesinikkloriidi, alustades annusest ligikaudu

5 mikrogrammi/min või dobutamiini alates annusest 2,5 mikrogrammi/min kuni saavutatakse soovitud efekt. Refraktaarsetel juhtudel võib isoprenaliini kombineerida dopamiiniga. Kui ka see ei anna soovitud tulemust, võib kaaluda glükagooni 50...100 mikrogrammi/kg manustamist intravenoosselt. Vajadusel võib süsti ühe tunni möödudes korrata või kui vaja, teha intravenoosset glükagooni infusioonravi, annuses 70 mikrogrammi/kg/h. Raviresistentse bradükardia äärmuslikel juhtudel võib patsiendile paigaldada südamestimulaatori.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid

ATC-kood: C07AB12

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

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

- Nebivolool on konkureeriv ja selektiivne beetaretseptorite antagonist: see toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeer).
- Nebivoloolil on nõrk veresooni laiendav toime, arvatavasti koostoime tõttu L-arginiini/lämmastikoksiidi metabolismirajaga.

Nebivolooli ühekordsel ja korduval manustamisel vähenevad puhkeolekus ja füüsilisel koormusel südame löögisagedus ja vererõhk, seda nii normaalse kui ka kõrgeenenud vererõhuga patsientidel. Antihüpertensiivne toime säilib ka pikaajalise ravi korral. Terapeutilistes annustes puudub nebivoloolil alfaadrenergiline antagonism.

Hüpertensiivsete patsientide lühiajalisel või kauakestval ravil väheneb süsteemne vaskulaarne resistentsus. Hoolimata südame löögisageduse vähenemisest ei vähene puhkeolekus ega füüsilisel koormusel oluliselt südame väljutusmaht, tingituna löögimahu suurenemisest. Nende hemodünaamiliste erinevuste kliiniline tähtsus, võrreldes teiste beeta<sub>1</sub>-retseptorite antagonistidega, pole veel täielikult selge.

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suremuse-haigestumuse platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 2128 stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega, normaalse või häiritud vasaku vatsakeste väljutusfraktsiooniga (keskmine LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , jaotunud järgmiselt: LVEF vähem kui  $35\%$   $56\%$ -l patsientidest, LVEF vahemikus  $35$  kuni  $45\%$   $25\%$ -l patsientidest ja LVEF suurem kui  $45\%$   $19\%$ -l patsientidest) ligikaudu 70-aastaseid (keskmine vanus 75,2 aastat) patsiente, keda jälgiti keskmiselt 20 kuu jooksul, pikendas nebivolool, kasutatuna lisaks standardravile, märkimisväärselt aega kardiovaskulaarsetest põhjustest tingitud letaalse lõppe või hospitaliseerimiseni (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) ning vähendas suhtelist riski  $14\%$  (absoluutne vähenemine:  $4,2\%$ ). Selline riski vähenemine avaldus 6 kuud kestnud ravi järel ning säilis kogu ravi vältel (keskmine ravi kestus: 18 kuud).

Nebivolooli toime ei sõltunud uuritud populatsiooni vanusest, soost ega vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist. Üldsuremus ei olnud statistiliselt erinev, võrreldes platseebogrupiga (absoluutne vähenemine:  $2,3\%$ ).

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

*In vitro* ja *in vivo* loomkatsed on näidanud, et nebivoloolil ei ole sisemist sümpaatilist aktiivsust. *In vitro* ja *in vivo* loomkatsed on näidanud, et farmakoloogilistes annustes ei ole nebivoloolil membraane stabiliseerivat toimet.



Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud nebivolooli maksimaalset koormustaluvust ega vastupidavust.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Mõlemad nebivolooli enantiomeerid imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti. Toit ei mõjuta nebivolooli imendumist, nebivolooli võib võtta söögikordadest sõltumata.

### Jaotumine

Plasmas on mõlemad nebivolooli enantiomeerid peamiselt seotud albumiiniga. Plasmavalkudega on seotud 98,1% SRRR-nebivoloolist ja 97,9% RSSS-nebivoloolist.

### Biotransformatsioon

Nebivolooli metaboliseerub suurel määral, osaliselt tekib aktiivseid hüdroksümetaboliite. Nebivolooli metaboliseerub atsüklilise ja aromaalse hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuronideerumise kaudu; lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism aromaalse hüdroksüleerimise teel allub CYP2D6 sõltuvale 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 aeglaselt metaboliseerijatel ligikaudu 23 korda kõrgem kui kiirelt metaboliseerijatel. Kui võrrelda muutumatu ravimi ja aktiivsete metaboliitide hulka, on maksimaalsete plasmakontsentratsioonide erinevus 1,3...1,4-kordne.

Tingituna metaboliseerumise kiiruse erinevustest, peab nebivolooli annust alati vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele kohandama: aeglaselt metaboliseerijad võivad vajada väiksemaid annuseid.

Kiiresti metaboliseerijatel on nebivolooli 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.

Nebivolooli tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub enamusel patsientidest (kiiresti metaboliseerijatel) 24 tunni jooksul ja hüdroksümetaboliitidel mitme päeva jooksul. Annuste korral 1... 30 mg on plasmakontsentratsioonid annusest sõltuvad. Vanus ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat.

### Eritumine

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Povidoon K30

Laktoosmonohüdraat

Preželatiniseeritud maisitärklis

Kroskarmelloosnaatrium  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Krospovidoon

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/alumiiniumblister.

Pakendis: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

544107

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020