

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebivolol Actavis, 5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg nebivolooli, mis vastab 5,45 mg nebivoloolvesinikkloriidile.
INN. *Nebivololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 194,2 mg laktoosmonohüdraati tabletis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ümmargune, valge, kumer 9 mm tablett ristpoolitusjoonega ühel küljel, märgistusega „N 5” teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Kroonilise südamepuudulikkuse kompleksravi 70-aastastel ja vanematel patsientidel.

Sümptomaatilise, stabiilse südame isheemiatõve ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Tabletid neelatakse alla piisava vedeliku koguse (nt üks klaasitäis vett) abil. Tablette võib võtta sõltumata söögikordadest.

Hüpertensioon

Täiskasvanud

Tavaannus on üks tablett (5 mg) ööpäevas, mida on soovitatav võtta alati samal kellaajal. Tableti võib võtta söögi ajal.

Vererõhku alandav toime ilmneb 1...2 nädala möödudes ravi algusest. Mõnikord saavutatakse optimaalne toime alles nelja nädala pärast.

Kombinatsioon teiste vererõhku alandavate ravimitega

Beetablokaatoreid võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Praeguseeni on vererõhku alandava toime suurenemist täheldatud vaid nebivolooli kombineerimisel 12,5...25 mg hüdroklorotiasiidiga.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientide soovituslik algannus on 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 Actavis'e kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud.

Eakad patsiendid

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

Lapsed ja noorukid

Ravimi uuringuid lastel ja noorukitel ei ole läbi viidud. Seetõttu kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

Krooniline südamepuudulikkus

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi tuleb alustada annust järk-järgult suurendades, kuni saavutatakse sobivaim individuaalne säilitusannus.

Eelneva kuue nädala jooksul peab patsiendi krooniline südamepuudulikkus olema stabiilne, patsiendil ei tohi olla ägedaid südamepuudulikkuse episoodide. Soovitatavalt võiks raviarst omada kogemusi kroonilise südamepuudulikkuse ravis.

Kui patsient saab kardiovaskulaarsüsteemi toimivaid ravimeid, k.a diureetikume ja/või digoksiini ja/või AKE inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide, tuleb enne ravi algust nebivolooliga nende ravimite annused kahe nädala jooksul stabiliseerida.

Annuste järk-järgulist suurendamist tuleb alustada 1...2-nädalase intervalliga, lähtudes patsiendi taluvusest:

1,25 mg nebivolooli annust suurendatakse 2,5 mg-ni nebivoloolini üks kord ööpäevas, järgnevalt 5 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel 10 mg-ni üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg nebivolooli üks kord ööpäevas.

Esimese annuse võtmisel ja annuse suurendamisel peab patsient olema kogenud raviarsti järelevalve all vähemalt kaks tundi, et veenduda seisundi stabiilsuses (eriti mis puudutab vererõhku, südame löögisagedust, ülejuhtehäireid, südamepuudulikkuse süvenemise märke).

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

Kui annuse tiitrimise faasis südamepuudulikkus süveneb või ravim pole talutav, on soovitatav nebivolooli annust vähendada või vajadusel kasutamine kohe lõpetada (kui tekib raske hüpotensioon, südamepuudulikkuse süvenemine koos ägeda kopsutursega, kardiogeenne šokk, sümptomaatiline bradükardia või AV-blokaad).

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi nebivolooliga on üldjuhul pikaajaline.

Ravi nebivolooliga ei ole soovitatav katkestada järsku, sest see võib viia südamepuudulikkuse ajutise süvenemiseni. Kui ravi katkestamine on vajalik, tuleb seda teha järk-järgult, vähendades nädalaannust poole võrra.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada, sest maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt. Raske neerupuudulikkusega patsientide (seerumi kreatiniini sisaldus ≥ 250 mikromol/l) kohta andmed puuduvad. Seetõttu ei ole nebivolooli kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Andmed maksapuudulikkusega patsientide kohta on piiratud. Seetõttu on Nebivolol Actavis'e kasutamine nendel patsientidel vastnäidustatud.

Eakad patsiendid

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

Lapsed ja noorukid

Ravimi uuringuid lastel ja noorukitel ei ole läbi viidud. Seetõttu kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

Stabiilne südame isheemiatõbi

Täiskasvanud

Stabiilse südame isheemiatõve ravi tuleb alustada, suurendades annust järk-järgult, kuni jõutakse iga patsiendi individuaalse optimaalse säilitusannuseni.

Algannust tuleb sõltuvalt taluvusest suurendada iga 1...2 nädala järel, minnes 1,25 mg nebivoloolilt üle 2,5 mg nebivoloolile 1 kord ööpäevas, siis 5 mg-le üks kord ööpäevas ja seejärel 10 mg-le üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg nebivolooli üks kord ööpäevas.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, sest maksimaalne talutav annus saavutatakse individuaalse tiitrimise teel. Puudub kogemus patsientidega, kellel on raske neerupuudulikkus (seerumi kreatiniin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Seetõttu ei ole nebivolooli kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksapuudulikkusega või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid. Seetõttu on Nebivolol Actavis'e kasutamine neil patsientidel vastunäidustatud.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada, sest maksimaalne talutav annus saavutatakse individuaalse tiitrimise teel.

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Maksapuudulikkus või maksatalitluse häire.
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompenseerumine, mis vajab intravenooset inotroopset ravi.

Nagu teisedki beetablokaatorid, on Nebivolol Actavis'e kasutamine vastunäidustatud, kui esineb:

- siinussõlme nõrkuse sündroom, kaasa arvatud sinuatriaalne blokaad.
- teise ja kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita).
- bronhospasm ja bronhiaalastma anamneesis.
- ravimata feokromotsütoom.
- metaboolne atsidoos.
- bradükardia (südame löögisagedus < 60 lööki/min enne ravi algust).
- hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 90 mmHg).
- rasked perifeerse verevarustuse häired.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vt ka lõik 4.8 Võimalikud kõrvaltoimed.

Järgnevad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad kõigi beetaadrenergiliste antagonistide kohta üldiselt.

Anesteesia

Beetablokaator-ravi foonil väheneb rütmihäirete tekke oht anesteesia sissejuhatamisel ning intubatsioonil. Kui beetablokaad operatsiooni ettevalmistamisel katkestatakse, peab beetaadrenergilise antagonisti manustamise lõpetama vähemalt 24 tundi enne operatsiooni.

Ettevaatus on vajalik teatud anesteetikumide kasutamisel, mis põhjustavad müokardi depressiooni. Vagusreaktsiooni eest saab patsienti kaitsta atropiini intravenoosse manustamisega.

Kardiovaskulaarsed toimed

Üldiselt ei tohi ravimata südame paispuudulikkusega haigetele beetaadrenblokaatoreid manustada enne, kui seisund on stabiliseerunud.

Südame isheemiatõvega haigetel peab beetaadrenoblokaatoritega ravi lõpetama järk-järgult, nt 1...2 nädala jooksul. Vajadusel tuleb samal ajal alustada asendusraviga, et vältida stenokardia süvenemist.

Beetaadrenoblokaatorid võivad indutseerida bradükardiat: kui pulss rahuolekus on vähem kui 50...55 lööki/min ja/või patsiendil tekivad bradükardiale viitavad sümptomid, tuleb annust vähendada.

Beetaadrenoblokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada järgmistel juhtudel:

- patsiendid, kellel on perifeerse verevarustuse häired (*Raynaud'* tõbi või sündroom, *claudicatio intermittens*), sest nende haiguste sümptomaatika võib süveneda;
- patsiendid, kellel on esimese astme atrioventrikulaarne blokaad, sest beetablokaatorid pikendavad ülejuhteaega;
- patsiendid, kellel on Prinzmetali stenokardia tingituna beetaretseptorite vahendatud takistamatust koronaararterite vasokonstriksioonist: beetaadrenoblokaatorid võivad muuta stenokardiahood sagedasemaks ja kestmaks.

Nebivolooli kombineerimine verapamiili ning diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoritega, I klassi antiarütmikumide ja tsentraalselt toimivate hüpertensioonivastaste ravimitega pole üldjuhul soovitatav; täpsemalt vt lõik 4.5.

Ainevahetus/endokriinsüsteemi toimed

Nebivolool ei mõjuta diabeetikutel vere glükoositaset. Sellest hoolimata peab diabeetikute korral olema ettevaatlik, sest nebolool võib maskeerida hüpoglükeemia mõningaid sümptomeid (tahhükardia, palpitatsioonid).

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

Hingamisteede toimed

Kroonilise obstruktiivse hingamisteede haigusega patsientidele peab beetaadrenoblokaatoreid manustama ettevaatlikult, sest bronhospasmid võivad ägeneda.

Muud toimed

Patsientidel, kellel on olnud psoriaas, peab beetablokaatoreid kasutama pärast hoolikat kaalutlemist. Beetaadrenoblokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja muuta anafülaktilisi reaktsioone raskemaks.

Beetablokaatorid võivad põhjustada vähendatud lakrimatsiooni (informatsioon kontaktläätsete kandjatele).

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamine nebolooliga vajab regulaarset järelevalvet.

Annustamise ja manustamisviisi osas vt lõik 4.2. Ravi katkestamine ei tohi toimuda järsku, kui see pole selgelt näidustatud. Täiendavat infot vt ka lõik 4.2.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Alljärgnevad koostoimed kehtivad beetaadrenoblokaatorite suhtes üldiselt.

Mittesoovitavad kombinatsioonid

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

Verapamiili/diltiaseemi tüüpi kaltsiumkanalite blokaatorid: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja AV ülejuhte. Verapamiili intravenoosne manustamine patsientidele, kes samaaegselt saavad ravi beetablokaatoritega 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 hüpertensiooni ravimitega võib tsentraalset sümpaatilist toonust vähendades süvendada südamepuudulikkust (südame löögisageduse ja minutimahu langus, vasodilatatsioon) (vt lõik 4.4). Ravimi järsk lõpetamine võib suurendada tagasilöögi efektina vererõhu kõrgenemise riski, eriti enne beetablokaatori lõpetamist.

Kombinatsioonid, mida tuleb kasutada ettevaatusega

Klass III antiarütmikumid (amiodaroon): toime AV ülejuhteajale võib tugevneda.

Anesteetikumid – lenduvad, halogeniseeritud: beetaadrenoblokaatorite ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib pärssida reflekstahhükardiat ja suurendada hüpotoonia tekkimise ohtu (vt lõik 4.4). Üldjuhul tuleb vältida beetablokaatorite ravi järsku lõpetamist. Kui kasutatakse nebivolooli, tuleb sellest teavitada anestezioloogi.

Insuliin ja suukaudsed antidiabeetikumid: kuigi nebivolool ei mõjuta glükoosi sisaldust veres, võib samaaegne kasutamine maskeerida hüpoglükeemia mõningaid sümptome (südameklõppimine, 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 ülejuhteagea. Nebivolooliga tehtud kliinilistel uuringutel siiski niisugust koostoimet ei täheldatud. Nebivolool ei mõjuta digoksiini kineetikat.

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumkanalite blokaatorid (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nifedipiin, nikardipiin, nimodipiin, nitrendipiin): samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni ohtu. Südamepuudulikkusega patsientidel ei saa välistada vatsakese pumba funktsiooni edasist halvenemist.

Antipsühhootikumid, antidepressandid (tritsüklilised antidepressandid, barbituraadid ja fenotiasiimid), orgaanilised nitraadid ja teised antihüpertensiivsed ained: samaaegne kasutamine võib tugevdada beetablokaatorite hüpotensiivset toimet (aditiivne efekt).

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

Sümpatomimeetilised ained: samaaegne kasutamine võib toimida vastupidiselt beetaadrenoblokaatorite toimele. Beetaadrenergilised ained võivad viia takistamatu alfaadrenergilise aktiivsuse tõttu sümpatomimeetiliste ainete nii alfa- kui ka beetaadrenergiliste toimeteni (hüpertensiooni risk, raske bradükardia ja südame blokaad).

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna nebivolooli metabolismi on kaasatud CYP2D6 isoensüüm, võib samaaegne manustamine koos ainetega, mis inhibeerivad seda ensüümi (eriti bupropioon, paroksetiin, fluoksetiin, tiordasiin, kinidiin, klorokiniin, levomepromasiin ja terbinafiin), 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. Kui Nebivolol Actavis't võetakse söögi ajal ja antatsiide söögiaegade vahel, võib mõlemaid ravimeid kasutada koos.

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 farmakoloogiline toime, mis võib kahjustada rasedust ja/või loodet/vastsündinut. Üldiselt vähendavad beetaadrenoblokaatorid platsenta verevoolu, mida on seostatud kasvu pidurdumise, intrauteriitse surma, raseduse katkemise või enneaegse sünnitusega. Lootel ja vastsündinul võivad ilmneda kõrvaltoimed (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beetaadrenoblokaatriga on vajalik, on soovitatav eelistatult kasutada beeta₁-selektiivseid adrenoretseptori blokaatoreid.

Nebivolooli ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt näidustatud. Kui ravi nebivolooliga on vajalik, tuleb jälgida uteroplatsentaarset verevarustust ja loote kasvu. Rasedusele või lootele kahjulike toimete ilmnemisel tuleb kaaluda alternatiivset ravi. Vastsündinut tuleb hoolikalt jälgida. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid tekivad tavaliselt esimese 3 päeva jooksul.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nebivolool eritub emapiima. Ei ole teada, kas nebivolool eritub ka inimese rinnapiima. Enamus beetablokaatoritest, eriti lipofiilsed ained nagu nebivolool ja tema aktiivsed metaboliidid, erituvad erinevas hulgas rinnapiima. Seetõttu ei ole soovitatav rinnaga toita nebivolooli kasutamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilised uuringud on näidanud, et nebivolool ei mõjuta psühhomotoorset talitlust. Sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel peab arvestama, et mõnikord võib tekkida pearinglus ja väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on põhihaiguste erinevusest tulenevalt esitatud eraldi hüpertensiooni ja kroonilist südamepuudlikkust põdevatel patsientidel.

Hüpertensioon

Teatatud kõrvaltoimed, mis on enamasti kerge kuni keskmise tugevusega, on esitatud tabelis organsüsteemide kaupa vastavalt esinemissagedusele:

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Väga harv ($< 1/10000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired				Angioneurootiline turse, ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		Hirmuunenäod, depressioon		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, paresteesiad		Minestamine	
Silma kahjustused		Halvenenud nägemine		
Südame häired		Bradükardia, südamepuudulikkus, aeglustunud AV ülejuhtimine/AV blokaad		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, <i>claudicatio intermittens</i> (selle süvenemine)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Bronhospasm		
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, iiveldus, diarröa	Düspepsia, meteorism, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelemine, erütematoosne lööve	Psoriaasi ägenemine	Urtikaaria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Impotentsus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, tursed			

Lisaks on mõnede beetaadrenergiliste antagonistide puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: hallutsinatsioonid, psühhosid, segasus, külmad/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 oli vähemalt võimaliku põhjusliku seosega kõrvaltoimeid 449-l (42,1%) nebivolooli kasutanud patsiendil võrreldes 334 (31,5%) platseebot kasutanud patsiendiga. Nebivolooli kasutanud patsientidel olid sagedasemad kõrvaltoimed bradükardia ja pearinglus, mõlemaid tekkis 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 saanud patsientidest, võrreldes 0,8% platseebot saanud patsientidega;
- esimese astme AV blokaad esines 1,4% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 0,9% platseebot kasutanud patsientidega;
- alajäseme tursetest teatati 1,0% nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 0,2% platseebot kasutanud patsientidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Nebivolooli üleannustamisest ei ole teatatud.

Sümptomid

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

Ravi

Üleannustamise või ülitundlikkusreaktsiooni korral peab haiget pidevalt jälgima ja rakendama intensiivravi. Vajalik on vere glükoositaseme kontroll. Seedetraktis oleva toimeaine imendumist saab takistada maoloputuse ning aktiivsöe ja lahtistite manustamisega. Vajaduse korral rakendada kunstlikku hingamist. Bradükardia või kõrgeenenud vagotoonia ravimiseks võib kasutada atropiini või metüülatripiini manustamist. Hüpotoonia ja šoki ravimiseks manustada plasmat/plasmaasendajaid ning vajaduse korral katehoolamiine. Beetaadrenoblokaatorite toimet saab nõrgendada, süstides aeglaselt veeni isoprenaliinvesinikkloriidi, alates annusest ligikaudu 5 mikrogrammi/min või dobutamiini, alates annusest 2,5 mikrogrammi/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 mikrogrammi/kg manustamist. Vajaduse korral võib süstimist tunni möödumisel korrata ja kui vaja, järgnevalt teha glükagooni infusioon annuses 70 mikrogrammi/kg/tunnis. Ekstreemsetel juhtudel raviresistentse bradükardia korral tuleb haigele paigaldada südamestimulaator.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid, ATC-kood: C07AB12.

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 beeta₁-retseptori antagonist: see toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeer);
- 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 alfaadrenergiline 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 teiste beeta1-retseptorite antagonistidega, pole veel täielikult selge.

Nebivolool suurendab hüpertensiivsetel patsientidel NO-vahendatud vaskulaarset vastust atsetüülkoliinile (Ach), mis on endoteeli funktsioonihäirega 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 tekke 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 äkksurmade vähenemist (4,1% vs 6,6%, suhteline vähenemine 38%).

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

In vitro ja *in vivo* loomkatsete põhjal ei ole nebivoloolil farmakoloogilistes annustes membraane stabiliseerivat toimet.

Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud nebivolool märkimisväärselt maksimaalset koormustaluvust ega vastupidavust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imenduvad mõlemad nebivolooli enantiomeerid kiiresti. Toit ei mõjuta nebivolooli imendumist; nebivolooli võib võtta koos söögiga või ilma.

Nebivolool metaboliseerub ulatuslikult, osaliselt tekib aktiivseid hüdroksümetaboliite. Nebivolool metaboliseerub alitsükliilise ja aromaatsa hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuronideerimise kaudu. Lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism hüdroksüleerimise teel on sõltuv CYP2D6 geneetilisest oksüdatiivsest polümorfismist. Suu kaudu manustatava nebivolooli biosaadavus on kiiresti metaboliseerivatel isikutel keskmiselt 12% ja aeglaselt metaboliseerivatel inimestel peaaegu täielik. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ja sama annuse korral on muutumatu nebivolooli maksimaalne kontsentratsioon plasmas aeglaselt metaboliseerijatel ligikaudu 23 korda suurem kui kiiresti metaboliseerijatel. Võrreldes muutumatu aine ja aktiivsete metaboliitide summaarset hulka, on maksimaalsete plasmakontsentratsioonide erinevus 1,3 kuni 1,4-kordne. Metaboliseerimise kiiruse erinevuse tõttu peab nebivolooli annustama alati vastavalt haige individuaalsele vajadusele: aeglaselt metaboliseerijad võivad vajada väiksemaid annuseid.

Kiiresti metaboliseerijatel on nebivolooli 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 ligikaudu kaks korda pikem.

Nebivolooli tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub enamusel patsientidest (kiiresti metaboliseerijatel) 24 tunni jooksul, hüdroksümetaboliitidel mitme päeva jooksul.

1 kuni 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 uriiniga ja 48% väljaheitega. Neerude kaudu eritub uriiniga 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

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Kroskarmelloosnaatrium
Makrogool 6000
Laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-(lakitud)-PVC/PE/PVDC-blister, milles on 7, 10 või 15 tabletti ja HDPE-purk LDPE-korgiga.

Pakendi suurused:

Blisteriga karp: 7, 14 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 ja haiglapakend 500 (10x50) tabletiga.

HDPE-purk: 7, 14 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 ja haiglapakend 500 (10x50) tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

591908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020