

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebilet Plus, 5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Nebilet Plus tablett sisaldab 5 mg nebivolooli (nebivoloolvesinikkloriidina: 2,5 mg SRRR-nebivolooli ehk d-nebivolooli ja 2,5 mg RSSS-nebivolooli ehk l-nebivolooli) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi).

INN. *Nebivololum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 116,75 mg laktoosi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Violetsed ümmargused kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „5/25“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel kombinatsioonravi 5 mg nebivolooli ja 25 mg hüdroklorotiasiidiga on andnud piisava ravivastuse.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Nebilet Plus 5 mg/25 mg on näidustatud patsientidele, kelle puhul on näidatud, et nende vererõhk on piisavalt kontrolli all 5 mg nebivolooli ja 25 mg hüdroklorotiasiidi samaaegsel manustamisel. Annus on üks tablett (5 mg/25 mg) ööpäevas, eelistatavalt iga päev ühel ja samal ajal.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Nebilet Plus'i ei tohi kasutada raske neerupuudulikkusega patsiendid (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksapuudulikkuse või maksa funktsioonihäirega patsientide kohta on andmed piiratud. Seetõttu on Nebilet Plus'i manustamine neile patsientidele vastunäidustatud.

Eakad

Arvestades piiratud kogemusi üle 75-aastaste patsientidega, tuleb olla ettevaatlik ja selliseid patsiente tähelepanelikult jälgida.

Lapsed

Nebilet Plus'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata ravimit lastel ja noorukitel kasutada.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette võib võtta koos toiduga.

4.3. Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Maksapuudulikkus või maksa funktsioonihäire.
- Anuuria, raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompenseerumise episoodid, mis nõuavad veenisest inotropset ravi.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom, sealhulgas sinuatriaalne blokaad.
- Teise ja kolmanda astme atriorentrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita).
- Bradükardia (südame löögisagedus < 60 korda minutis enne ravi algust).
- Hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 90 mmHg).
- Rasked perifeersed tsirkulatoorsed häired.
- Bronhospasm ja bronhiaalastma anamneesis.
- Ravimatu feokromotsütoom.
- Metaboolne atsidoos.
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüponatreemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõiki mõlema toimeainega seotud hoiatusi, mis on ära toodud allpool, tuleb arvestada Nebilet Plus'i fikseeritud kombinatsiooni puhul. Vt ka lõik 4.8.

Nebivolool

Järgmised hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad beeta-adrenergiliste antagonistide kohta üldiselt.

Anesteesia: beetablokaadi jätkamine vähendab anesteesia sissejuhatamise ja intubeerimise ajal arütmiate riski. Kui beetablokaad katkestatakse operatsiooniks ettevalmistamisel, tuleb ravi beeta-adrenergilise antagonistiga lõpetada vähemalt 24 tundi varem.

Tuleb olla ettevaatlik teatud anesteetikumidega, mis põhjustavad müokardi depressiooni. Patsienti saab kaitsta vagaalsete reaktsioonide eest atropiini intravenoosse manustamisega.

Kardiovaskulaarsed: üldiselt ei tohi beeta-adrenergilisi antagonistide kasutada patsientidel, kellel esineb ravimata südame paispuudulikkus, välja arvatud juhul, kui nende seisund on stabiliseeritud.

Südame isheemiatõvega patsientidel tuleb ravi beeta-adrenergiliste antagonistidega lõpetada järkjärguliselt, st 1...2 nädala jooksul. Vajaduse korral tuleb samal ajal alustada asendusravi, et vältida stenokardia süvenemist.

Beeta-adrenergilised antagonistid võivad indutseerida bradükardia: kui pulsisagedus langeb alla 50...55 korra minutis puhkeolekus ja/või patsient kogeb sümptomeid, mis viitavad bradükardiale, tuleb annust vähendada.

Beeta-adrenergilisi antagonistide tuleb kasutada ettevaatlikult:

perifeersete tsirkulatoorsete häiretega (Raynaud' tõbi või sündroom, vahelduv lonkamine) patsientidel, sest võib tekkida nende häirete süvenemine;

esimese astme atriorentrikulaarse blokaadiga patsientidel beetablokaatorite negatiivse toime tõttu juhteajale;

Prinzmetali stenokardiaga patsientidel vastustamata alfaretseptorite vahendatud koronaararterite vasokonstriktiooni tõttu: beeta-adrenergilised antagonistid võivad suurendada stenokardiahoogude arvu ja kestust.

Nebivolooli kombineerimist verapamiili ja diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanalite antagonistidega, I klassi antiarütmikumidega ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega üldiselt ei soovitata, vt üksikasju lõigust 4.5.

Metaboolsed/endokrinoloogilised: nebivolool ei mõjuta glükoosisisaldust suhkurtõvega patsientidel. Siiski tuleb suhkurtõvega patsientidel olla ettevaatlik, sest nebivolool võib maskeerida teatud hüpopglükeemia sümptomeid (tahhükardia, palpitatsioonid).

Beeta-adrenergilised blokaatorid võivad maskeerida tahhükardilisi sümptomeid hüpertüreoidismi korral. Järsk ravimi tarvitamise katkestamine võib sümptomeid tugevdada.

Respiratoorsed: krooniliste obstruktiivsete kopsuhaigustega patsientidel tuleb beeta-adrenergilisi antagonistide kasutada ettevaatlikult, sest hingamisteede konstriksioon võib süveneda.

Muud: psoriaasi anamneesiga patsiendid võivad beeta-adrenergilisi antagonistide võtta ainult pärast hoolikat kaalumist.

Beeta-adrenergilised antagonistid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja anafülaktiliste reaktsioonide raskust.

Hüdroklorotiasiid

Neerukahjustus: tiasiiddiureetikumidest saab suurimat kasu ainult siis, kui neerufunktsioon ei ole muutunud. Neeruhaigustega patsientidel võivad tiasiidid suurendada asoteemiat. Neerufunktsiooni häirega patsientidel võivad tekkida selle toimeaine kumulatiivsed toimed. Kui ilmneb progresseeruv neerufunktsiooni süvenemine, millele viitab mittevalgulise päritoluga lämmastikusisalduse suurenemine, on vajalik hoolikalt ravi üle hinnata ja mõelda diureetilise ravi katkestamisele.

Toimed ainevahetusele ja endokriinsüsteemile: ravi tiasiiddiureetikumidega võib halvendada glükoositaluvust. Vajalik võib olla insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuse kohandamine (vt lõik 4.5). Latentne suhkurdiabeet võib ravi ajal tiasiiddiureetikumidega manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumide raviga on seostatud kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse suurenemist. Tiasiidravi võib soodustada hüperurikeemiat ja/või podagra tekkimist teatud patsientidel.

Elektrolüütide tasakaaluhäired: nagu iga diureetikumravi saaval patsiendil, tuleb sobivate ajavahemike järel määrata seerumis elektrolüütide sisaldus.

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäiretele viitavad nähud on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetraktihäired, nagu iiveldus või oksendamine.

Hüpolakeemia tekkerisk on kõige suurem maksatsirroosiga patsientidel, kiirenenud diureesiga patsientidel; patsientidel, kes ei saa piisavalt suukaudseid elektrolüüte; ja patsientidel, kes saavad samal ajal ravi kortikosteroidide või AKTH-ga (vt lõik 4.5). Kaasasündinud või iatogeense pika QT sündroomiga patsientidel on eriti suur risk hüpokaleemia korral. Hüpokaleemia suurendab digitaalsete glükosiidide kardiotoksilisust ja südamearütmia riski. Sagedasem plasma kaaliumisisalduse jälgimine on näidustatud hüpokaleemia riskiga patsientidel alates esimesest nädalast pärast ravi alustamist.

Kuumas kliimas võib tursetega patsientidel esineda lahjendushüponatreemia. Kloridivaegus on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada vahelduvat ning kergelt kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka kaltsiumi teadaolevate ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnuseks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesemiat.

Erütematoosluupus: seoses tiasiidide kasutamisega on teatatud süsteemse erütematoosluupuse süvenemisest või aktiveerumisest.

Dopingutest: käesolevas ravimis esinev hüdroklorotiasiid võib anda dopingutestis positiivse analüütilise tulemuse.

Muud: ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda nii patsientidel, kellel on anamneesis allergia või bronhiaalastma, kui ka neil, kellel seda ei ole.

Harvadel juhtudel on tiasiiddiureetikumide manustamisel teatatud valgustundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.8). Valgustundlikkusreaktsioonide esinemisel ravi ajal soovitatakse ravi lõpetada. Kui ravi jätkamist peetakse vajalikuks, soovitatakse kaitsta katmata kehapiirkondi päikese või kunstliku UVA valguse eest.

Valkudega seotud jood: tiasiidid võivad vähendada seerumis valkudega seotud joodisisaldust kilpnäärmehäire nähtudeta.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kahjustuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomite hulka kuulub ägedalt algav nägemisteravuse langus või valu silmades, mis tavaliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmane ravivõte on võimalikult kiiresti lõpetada ravimi võtmine. Ravile allumatu silmasisese rõhu tõusu korral tuleb kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi ohuteguriks võib olla varasem allergia sulfoonamiidi või penitsilliini suhtes.

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Nebilet Plus ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Nebivolooli/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Lisaks toimeainetega seotud hoiatustele kehtib järgnev konkreetselt Nebilet Plus'i kohta.

Galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus, glükoos-galaktoosi malabsorptsioon: 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 õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Nebivolool

Järgmised koostoimed kehtivad beeta-adrenergiliste antagonistide kohta üldiselt.

- Mittesoovitavad kombinatsioonid

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

Verapamiili/diltiaseemi tüüpi kaltsiumkanali antagonistid: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja atrioventrikulaarsele juhtivusele. Beetablokaatoritega ravitavatel patsientidel võib verapamiili veenisine manustamine põhjustada väljendunud hüpotensiooni ja atrioventrikulaarset blokaadi (vt lõik 4.4).

Tsentraalselt toimivad hüpertensioonivastased ravimid (klonidiin, guanfatsiin, moksonidiin, metüüldopa, rilmenidiin): samaaegne tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimite tarvitamine võib süvendada südamepuudulikkust, vähendades tsentraalset sümpaatilist toonust (südame löögisageduse ja väljutusmahu vähenemine, vasodilatatsioon) (vt lõik 4.4). Ravi äkilise katkestamine, eriti enne ravi katkestamist beetablokaatoritega, võib suurendada „tagasilöögihüpertensiooni“ riski.

- Ettevaatlikult kasutatavad kombinatsioonid

III klassi antiarütmikumid (amiodaroon): toime atrioventrikulaarsele ülejuhtajale võib olla suurenenud.

Anesteetikumid – lenduvad halogeenitud: beeta-adrenergiliste antagonistide ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib vähendada reflektorset tahhükardiat ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4). Üldreeglina tuleb vältida äkilist ravi katkestamist beetablokaatoritega. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient kasutab Nebilet Plus'i.

Insuliin ja suukaudsed diabeedivastased ravimid: kuigi nebivolool ei mõjuta glükoosisaldust, võib samaaegne kasutamine maskeerida teatud hüpotensiooni sümptomeid (palpitatsioonid, tahhükardia).

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

- Kombinatsioonid, mida tuleb arvestada

Digitaalsete glükosiidid: samaaegne kasutamine võib pikendada atrioventrikulaarset ülejuhteaga. Nebivolooli kliinilised uuringud ei ole näidanud mingeid tõendeid koostoime kohta. Nebivolool ei mõjuta digoksiini kineetikat.

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumiantagonistid (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nifedipiin, nikardipiin, nimodipiin, nitrendipiin): samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni riski ja südamepuudulikkusega patsientidel ei saa välistada edasist vatsakese pumbafunktsiooni halvenemise riski suurenemist.

Antipsühhootikumid, antidepressandid (tritsüklilised ravimid, barbituraadid ja fenotiasiinid): samaaegne kasutamine võib suurendada beetablokaatorite hüpotensiivset toimet (aditiivne toime).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): puudub mõju nebivolooli vererõhku langetavale toimele.

Sümpatomimeetikumid: samaaegne kasutamine võib mõjuda vastupidi beeta-adrenergiliste antagonistide toimele. Beeta-adrenergilised ravimid võivad viia nii alfa- kui ka beeta-adrenergilise toimega sümpatomimeetiliste ravimite vastustamatu alfa-adrenergilisele aktiivsusele (hüpertensiooni, raske bradükardia ja südameblokaadi risk).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidiga seotud võimalikud koostoimed

- Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium: tiasiidid vähendavad liitiumi renaalset kliirensit ja selle tagajärjel võib kasutamisel koos hüdroklorotiasiidiga suurened liitiumimürgistuse risk. Seetõttu pole Nebilet Plus'i kasutamine kombinatsioonis liitiumiga soovitatav. Kui selline kombinatsioon on vajalik, soovitatakse liitiumitaset seerumis hoolikalt jälgida.

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid: hüdroklorotiasiid kaaliumisisaldust vähendav toime (vt lõik 4.4) võib tugevneda koosmanustamisel teiste ravimitega, mis põhjustavad kaaliumikaotust ja hüpokaleemiat (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumpenitsilliin G või salitsüülhappe derivaadid). Seetõttu ei ole selline kooskasutamine soovitatav.

- Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas), COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiididiureetikumide hüpertensioonivastast toimet.

Kaltsiumisoolad: tiasiididiureetikumid võivad kaltsiumi eritumise vähenemise tõttu suurendada kaltsiumisisaldust seerumis. Kui on vaja ordineerida kaltsiumi sisaldavaid toidulisandeid, tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ja kaltsiumiannust selle järgi kohandada.

Digitaaalse glükosiidid: tiasiidide tekitatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võib soodustada digitaalse põhjustatud südamearütmiate teket.

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumisisalduse muutus seerumis: kui Nebilet Plus'i manustatakse koos ravimitega, mille toimet mõjutab kaaliumisisalduse muutus seerumis (nt digitaalse glükosiidid ja antiarütmikumid) ja järgmiste *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekitavate ravimitega (sealhulgas mõned antiarütmikumid), soovitatakse korrapäraselt jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja EKG-d, sest hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekkimist soodustav tegur:

- Ia klassi arütmiaavastased ained (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi arütmiaavastased ained (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin i.v., halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin i.v.).

Mittedepolariseerivad skeletilihaste relaksandid (nt tubokurariin): hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaste relaksantide toimet.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ained ja insuliin): tiasiidravi võib mõjutada glükoositaluvust. Võib olla vajalik diabeedivastase ravimi annust kohandada (vt lõik 4.4).

Metformiin: metformiini tuleb kasutada ettevaatusega laktatsidoosi tekkeriski tõttu, mis on põhjustatud hüdroklorotiasiid kasutamisega seotud võimalikust funktsionaalsest neerupuudulikkusest.

Beetablokaatorid ja diasoksiid: beetablokaatorite (v.a nebivolool) ja diasoksiidi hüperglükeemiline toime võib tiasiidide mõjul tugevneda.

Pressoorsete amiinid (nt noradrenaliin): pressoorsete amiinide toime võib nõrgeneda.

Podagra ravis kasutatavad ravimid (probenetsiid, sulfiinpüraasoon ja allopurinool): et hüdroklorotiasiid võib suurendada kusihappe hulka seerumis, võib olla vajalik urikosuuriliste ravimite annust kohandada. Võib osutada vajalikuks suurendada probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annust.

Tiasiidiga koosmanustamine võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinooli suhtes.

Amantadiin: tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete tekkeriski.

Salitsülaadid: salitsülaatide suurte annuste korral võib hüdroklorotiasiid suurendada salitsülaatide toksilisi toimeid kesknärvisüsteemile.

Tsüklosporiin: samaaegne ravi tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ja podagra tüüpi tüsistuste riski.

Jodeeritud kontrastained: diureetikute indutseeritud dehüdratsiooni puhul esineb suurenenud ägeda neerupuudulikkuse risk, eriti suurte jodeeritud kontrastainete annuste puhul. Patsiendid peavad enne nende manustamist olema rehüdreeritud.

Nebivolooli ja hüdroklorotiasiidiga seotud võimalikud koostoimed

- Kombinatsioonid, mida tuleb arvestada

Muud hüpertensioonivastased ravimid: samaaegse ravi korral teiste antihüpertensiivsete ravimitega võivad esineda aditiivsed hüpotensiivsed toimed või toimete tugevnemine.

Antipsühhootikumid, tritsüklilised antidepressandid, barbituraadid, narkootilised ravimid ja alkohol: Nebilet Plus'i samaaegne manustamine nende ravimitega võib tugevdada hüpotensiivset toimet ja/või põhjustada posturaalset hüpotensiooni.

Farmakokineetilised koostoimed

Nebivolool

Et nebivolooli metabolism hõlmab CYP2D6 isoenüümi, võib manustamine koos seda ensüümi inhibeerivate ravimitega, eriti paroksetiini, fluoksetiini, tioridasiini ja kinidiiniga, põhjustada nebivolooli plasmasisalduse suurenemist, mis on seotud ülemäärase bradükardia ja kõrvaltoimete riskiga.

Manustamine koos tsimetidiiniga suurendas nebivolooli plasmasisaldust kliinilist toimet muutmata. Manustamine koos ranitidiiniga ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Kui Nebilet Plus'i võetakse koos toiduga ja antatsiidi söögikordade vahel, võib neid ravimeid tarvitada samal ajal.

Nebivolooli kombineerimine nikardipiiniga suurendas veidi mõlema ravimi plasmasisaldust kliinilist toimet muutmata. Alkoholi, furosemiidi või hüdroklorotiasiidi koosmanustamine ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Nebivolool ei mõjuta varfariini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi imendumine on anioonsete ionivahetusvaikude (nt *kolestüramiin- ja kolestipoolvaigud*) juuresolekul häiritud.

Tsütotoksilised ravimid: hüdroklorotiasiidi ja tsütotoksiliste ravimite (nt *tsüklofosfamiid, fluoruratsiil, metotreksaat*) samaaegsel kasutamisel tuleb oodata suurenenud toksilisust luuüdile (eriti granulotsütopeeniat).

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nebilet Plus'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kahe eraldi komponendi loomkatsed ei ole piisavad seoses nebivolooli ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni mõjuga paljunemisele (vt lõik 5.3).

Nebivolool

Nebivolooli kasutamise kohta raseduse ajal inimesel ei ole piisavalt andmeid, et otsustada selle võimaliku kahjulikkuse üle. Siiski on nebivoloolil farmakoloogilised toimed, mis võivad kahjulikult

mõjuda rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Üldiselt vähendavad beeta-adrenoretseptori blokaatorid platsenta perfusiooni, mida on seostatud kasvupeetuse, emakasisese surma, aborti või varase sünnitustegevusega. Lootel ja vastsündinud lapsel võivad esineda kõrvaltoimed (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beetablokaatoritega on vajalik, on eelistatud beetal-selektiivsed adrenergilised antagonistid.

Ilma hädavajaduseta ei tohi nebivolooli raseduse ajal kasutada. Kui ravi nebivolooliga peetakse vajalikuks, tuleb jälgida uteroplatsentaarset verevarustust ja loote kasvu. Kui esineb kahjulikke toimeid rasedusele või lootele, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Vastsündinud imikut peab tähelepanelikult jälgima. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid ilmnevad tavaliselt esimese 3 päeva jooksul.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kogemusi, eriti esimese trimestri vältel. Loomkatsetest saadavad andmed on ebapiisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsenta. Tuginedes hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisele toimemehhanismile, võib selle kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul kahjustada loote-platsentaar perfusiooni ja põhjustada lootelisi ja neonataalseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest esineb risk vereplasma mahu vähenemiseks ja platsenta hüpoperfusiooniks, ilma et paraneks ravitava seisundi kulg.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud üksikjuhud, mil ükski teine ravi ei sobi.

Imetamine

Ei ole teada, kas nebivolool eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud nebivolooli eritumist piima. Enamik beetablokaatoreid, eriti lipofiilsed ained, nagu nebivolool ja selle aktiivsed metaboliidid, erituvad erinevas koguses rinnapiima. Hüdroklorotiasiid eritub väikeses koguses inimese rinnapiima. Suurtes kogustes tiasiidid kutsuvad esile intensiivse diureesi ja võivad inhibeerida piima teket. Nebilet Plus'i kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Nebilet Plus'i imetamise perioodil kasutatakse, peavad annused olema nii väikesed kui võimalik.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel arvestada, et vahel võib antihüpertensiivse ravi korral esineda peeringlus ja väsimus.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on toimeainete jaoks loetletud eraldi.

Nebivolool

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast ainult nebivolooli manustamist ja mis enamikul juhtudest on kerged kuni mõõduka raskusega, on toodud allolevas tabelis klassifitseerituna organsüsteemi klassi alusel ja järjestatuna esinemissageduse alusel.

ORGANSÜSTEEMI KLASS	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/100$)	Väga harv ($\leq 1/10\ 000$)	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				angioneurootiline turse, ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		luupainajad, depressioon		

Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, paresteesia		sünkoop	
Silma kahjustused		nägemishäired		
Südame häired		bradükardia, südamepuudulikkus, aeglustunud AV ülejuhtivus / AV-blokaad		
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, vahelduv lonkamine (selle intensiivistumine)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	bronhospasm		
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, iiveldus, kõhulahtisus	düspepsia, kõhupuhitus, oksendamine		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		sügelus, erütematoosne lööve	psoriaasi süvenemine	urtikaaria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		impotentsus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus, tursed			

Samuti on mõnede beeta-adrenergiliste antagonistide puhul teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: hallutsinatsioonid, psühhoosid, segasus, külmad/tsüanootilised jäsemed, Raynaud' fenomen, kuivad silmad ja praktoloogilise tüüpi okulomukokutaanne toksilisus.

Hüdroklorotiasiid

Ainult hüdroklorotiasiidi kasutamisel esinenud kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised sümptomid.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid):

Esinemissagedus teadmata: mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom).

Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Vere ja lümfisüsteemi häired: leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus.

Immuunsüsteemi häired: anafülaktiline reaktsioon.

Ainevahetus- ja toitumishäired: anoreksia, dehüdratsioon, podagra, suhkurtõbi, metaboolne alkaloos, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaaluhäired (sealhulgas hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüpokloreemia, hüperkaltseemia), hüperglükeemia, hüperamülaseemia.

Psühhiaatrilised häired: apaatia, segasusseisund, depressioon, närvilisus, rahutus, unehäired.

Närvisüsteemi häired: krampid, teadvuse taseme langus, kooma, peavalu, pearinglus, paresteesia, parees.

Silma kahjustused:

Esinemissagedus teadmata: silma soonkesta efusioon, äge müopia, äge suletudnurga glaukoom. Ksantopsia, nägemise hägustumine, müopia (süvenemine), vähenenud pisaravool.

Kõrva ja labürindi kahjustused: peapööritus.

Südame häired: südamearütmiaid, palpitatsioonid.

Vaskulaarsed häired: ortostaatiline hüpotensioon, tromboos, emboolia, šokk.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: respiratoorne distress, pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuturse.

Esinemissagedus väga harv: ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired: suukuivus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, paralüütiline iileus, meteorism, sialoadeniit, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired: kolestaatiline ikterus, koletsüstiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: sügelus, purpur, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioon, lööve, naha erütematoosne luupus, nekrotiseeriv vaskuliit, toksiline epidermise nekrolüüs.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: lihaskrambid, müalgia.

Neerude ja kuseteede häired: neerukahjustus, äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, glükosuuria.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: erektsioonihäire.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: astenia, püreksia, väsimus, janu.

Uuringud: muutused elektrokardiogrammis, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine.

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

Sümptomid

Nebivolooli üleannustamise kohta andmed puuduvad. Beetablokaatorite üleannustamise sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm ja äge südamepuudulikkus.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud elektrolüütide kaoga (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja dehüdratsiooniga, mis tuleneb ülemäärasest diureesist. Hüdroklorotiasiidi üleannustamise kõige tavalisemad sümptomid on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või süvendada südamearütmiaid, mis on seotud samaaegse digitaalsete glükosiidide või teatud arütmiaavastaste ravimite kasutamisega.

Ravi

Üleannustamise või ülitundlikkuse korral tuleb patsienti hoida range meditsiinilise järelevalve all ja ravida intensiivraviosakonnas. Tuleb kontrollida vere glükoosisaldust. Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniinisaldust seerumis. Seedetraktis olemasolevate ravimijääkide imendumist saab vältida maoloputuse ning aktiivsöe ja lahtisti manustamisega. Vajalik võib olla kunstlik hingamine. Bradükardiat või ulatuslikke vagaalseid reaktsioone saab ravida atropiini või

metüülattropiini manustamisega. Hüpotensiooni ja šokki tuleb ravida plasma/plasmaasendajate ja vajaduse korral katehoolamiinide manustamisega. Elektrolüütide tasakaaluhäire tuleb korrigeerida. Beetablokeerivat toimet saab mõjutada isoprenaliinvesinikkloriidi aeglase intravenoosse manustamisega algannuses ligikaudu 5 mikrogrammi/min või dobutamiiniga algannuses 2,5 mikrogrammi/min kuni soovitava toime saabumiseni. Refraktoorsest juhtudel saab isoprenaliini kombineerida dopamiiniga. Kui ka see ei anna soovitud toimet, võib kaaluda glükagooni intravenoosset manustamist annuses 50...100 mikrogrammi/kg. Vajaduse korral tuleb süsti korrata ühe tunni jooksul, millele järgneb vajaduse korral glükagooni intravenoosne infusioon annuses 70 mikrogrammi/kg/h. Ravile mittealluva bradükardia äärmuslikel juhtudel võib kasutada südamestimulaatorit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid ja tiasiidid, ATC-kood: C07BB12

Nebilet Plus on selektiivse beetaretseptori antagonisti nebivolooli ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende koostisainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mis vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki toimeaine üksi.

Nebivolool on kahe enantiomeeri, SRRR-nebivolooli (ehk d-nebivolool) ja RSSS-nebivolooli (ehk l-nebivolool) ratsemaat. See kombineerib kaht farmakoloogilist toimet.

- Ta on konkureeriv ja selektiivne beetaretseptori antagonist: see toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeer).

- Tal on nõrgad vasodilatatiivsed omadused koostoime tõttu L-arginiini/lämmastikoksiidi rajaga. Ühekordsed ja korduvad nebivolooli annused vähendavad südame löögisagedust ja langetavad vererõhku puhkeolekus ning füüsilisel koormusel nii normotensioonil kui ka hüpertensioonil patsientidel. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal.

Terapeutilistes annustes puudub nebivoloolil alfa-adrenergiline antagonism.

Lühiajalise ja pikaajalise ravi ajal nebivolooliga on hüpertensioonil patsientidel süsteemne vaskulaarne vastupanu vähenenud. Hoolimata südame löögisageduse vähenemisest võib südame väljutusmahu vähenemine rahuolekus ja füüsilisel koormusel olla piiratud löögimahu suurenemise tõttu. Nende hemodünaamiliste erinevuste kliiniline tähtsus võrreldes teiste beetaretseptori antagonistidega ei ole täielikult välja selgitatud.

Hüpertensioonil patsientidel suurendab nebivolool NO vahendatud vaskulaarset vastust atsetüülkoliinile (ACh), mis on endoteeli funktsioonihäirega patsientidel langenud.

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

In vitro ja *in vivo* loomkatsed näitasid, et farmakoloogilistes annustes puudub nebivoloolil membraane stabiliseeriv toime.

Tervetel vabatahtlikel puudub nebivoloolil oluline toime maksimaalsele koormustaluvusele või vastupidavusele.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsiooni renaalseid tubulaarseid mehhanisme, suurendades otseselt naatriumi ja kloori eritumist ligikaudu võrdsetes kogustes. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni koos sellest tuleneva kaaliumi- ja bikarbonaadikao suurenemisega uriinis ning seerumi kaaliumisisalduse vähenemisega. Hüdroklorotiasiidi toimel algab diurees ligikaudu 2 tunni pärast ja maksimaalne toime saabub 4 tunni jooksul pärast manustamist, toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga.

Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\ 000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Samaaegsel nebivolooli ja hüdroklorotiasiidi manustamisel puudub toime mõlema toimeaine biosaadavusele. Kombinatsioon on bioekvivalentne eraldi komponentide samaaegse manustamisega.

Nebivolool

Imendumine

Mõlemad nebivolooli enantiomeerid imenduvad pärast suukaudset manustamist kiiresti. Toit ei mõjuta nebivolooli imendumist, nebivolooli võib manustada toiduga või ilma.

Nebivolooli suukaudne biosaadavus on keskmiselt 12% kiiretel metaboliseerijatel ja peaaegu täielik aeglastel metaboliseerijatel. Tasakaalukontsentratsiooni ja sama annusetaseme juures on muutumatu nebivolooli maksimaalne plasmakontsentratsioon aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 23 korda suurem kui kiiretel metaboliseerijatel. Kui vaadeldakse muutumatut ravimit pluss aktiivseid metaboliite, on maksimaalsete plasmakontsentratsioonide erinevus 1,3- kuni 1,4-kordne. Metabolismi kiiruse erinevuste tõttu tuleb Nebileti annust alati kohandada patsiendi individuaalsete vajaduste järgi: aeglased metaboliseerijad võivad vajada seetõttu väiksemaid annuseid.

Plasmakontsentratsioonid on annusest sõltuvad vahemikus 1 kuni 30 mg. Vanus ei mõjuta nebivolooli farmakokineetikat.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Nebivolool metaboliseeritakse ulatuslikult, osaliselt aktiivseteks hüdroksümetaboliitideks. Nebivolool metaboliseeritakse alitsükliilise ja aromaatsa hüdroksüülimise, N-dealküülimise ja glükuronideerimise teel, lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism aromaatsa hüdroksüülimise teel allub CYP2D6-sõltuvale geneetilisele oksüdatiivsele polümorfismile.

Eritumine

Kiiretel metaboliseerijatel on nebivolooli enantiomeeride eliminatsiooni poolväärtusajad keskmiselt 10 tundi. Aeglastel metaboliseerijatel on need 3...5 korda pikemad. Kiiretel metaboliseerijatel on RSSS-enantiomeeri sisaldus plasmas veidi suurem kui SRRR-enantiomeeril. Aeglastel metaboliseerijatel on erinevus suurem. Kiiretel metaboliseerijatel on mõlema enantiomeeri hüdroksümetaboliitide eliminatsiooni poolväärtusajad keskmiselt 24 tundi ja ligikaudu kaks korda pikemad kui aeglastel metaboliseerijatel.

Plasma tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse enamikul inimestest (kiired metaboliseerijad) 24 tunni jooksul nebivolooli jaoks ja paari päeva jooksul hüdroksümetaboliitide jaoks.

Ühe nädala jooksul pärast manustamist on 38% annusest eritunud uriiniga ja 48% roojaga. Muutumatu nebivolooli eritumine uriiniga moodustab alla 0,5% annusest.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Hüdroklorotiasiid imendub pärast suukaudset manustamist hästi (65 kuni 75%). Plasmakontsentratsioonid on manustatud annusega linearses seoses. Hüdroklorotiasiidi imendumine sõltub soole läbimise kiirusest ja on suurenenud, kui soole läbimise kiirus on aeglane, näiteks manustamisel koos toiduga. Plasmakontsentratsioonide jälgimisel vähemalt 24 tunni jooksul on täheldatud plasma poolväärtusaja erinevust vahemikus 5,6 kuni 14,8 tundi ja maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1...5 tunni jooksul pärast manustamist.

Jaotumine

Hüdroklorotiasiid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja selle näiv jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Hüdroklorotiasiidi metabolism on väga vähene. Peaaegu kogu hüdroklorotiasiid eritub uriini muutumatul kujul.

Eritumine

Hüdroklorotiasiid elimineeritakse peamiselt neerude kaudu. Enam kui 95% hüdroklorotiasiidist ilmub muutumatul kujul uriini 3...6 tunni jooksul pärast suukaudset annustamist. Neeruhaigusega patsientidel on hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsioonid suurenenud ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed ei ole näidanud nebivolooli ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni erilisi ohtusid inimesele. See põhineb individuaalsete komponentide farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense prekliinilistel uuringutel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu

polüsorbaat 80 (E433),
hüpromelloos (E464),
laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
kroskarmelloosnaatrium (E468),
mikrokristalliline tselluloos (E460 (i)),
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551),
magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate

hüpromelloos (E464),
mikrokristalliline tselluloos (E460 (i)),
makrogool 40 stearaat, tüüp I (E431)
titaandioksiid (E171),
karmiinid (karmiin, E120).

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

Tabletid on blisterpakendis (PP/COC/PP/alumiinium).

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 56 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare L-1611 Luxembourg

Lukseburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

625109

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.12.2012

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021