

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nebiphar, 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: 192,4 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Ümmargune, valge, kaksikkumer 9 mm diameetriga tablett, mille ühel küljel on ristpoolitusjoon ja teisel küljel märgistus „N5“.

Tableti saab jagada kaheks võrdseks pooleks ja neljaks võrdseks veerandiks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Täiskasvanud

Tavaline annus on üks tablett (5 mg) ööpäevas, eelistatult iga päev samal kellaajal.

Vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädalat pärast ravi alustamist. Mõnikord saavutatakse optimaalne toime alles 4 nädala pärast.

Kombinatsioon teiste vererõhku langetavate ravimitega

Beetablokaatoreid võib kasutada eraldi või samaaegselt koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Seni on vererõhku langetava toime suurenemist täheldatud vaid nebivolooli kombineerimisel 12,5...25 mg hüdroklorotiasiidiga.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Maksapuudulikkusega või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on saadaval piiratud andmed. Seetõttu on nebivolooli kasutamine neil patsientidel vastunäidustatud.

Eakad

Üle 65-aastastele patsientidele on soovitatav algannus 2,5 mg ööpäevas. Vajadusel võib ööpäevast annust suurendada 5 mg-ni. Piiratud kogemuse tõttu tuleb üle 75-aastastel patsientidel siiski rakendada ettevaatust ja neid patsiente tuleb hoolega jälgida.

Lapsed

Nebivolooli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei ole kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

Krooniline südamepuudulikkus (KSP)

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

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

Patsientidel, kes saavad kardiovaskulaarsüsteemi toimivaid ravimeid, sh 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-nädalase intervalliga vastavalt patsiendi taluvusele:

Esmalt 1,25 mg nebivolooli, mida tuleb suurendada 2,5 mg 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.

Ravi alustamine ja annuse iga suurendamine peab toimuma kogenud raviarsti järelevalve all vähemalt 2 tunni jooksul, et tagada kliinilise seisundi stabiilsus (eriti mis puudutab vererõhku, südame löögisagedust, ülejuhtehäireid, südamepuudulikkuse halvenemise nähtusid).

Kõrvaltoimete esinemine võib takistada kõigi patsientide ravimist maksimaalse soovitatud annusega. Vajadusel võib saavutatud annust ka järk-järgult vähendada ja sobivusel taas suurendada.

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

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi nebivolooliga on tavaliselt pikaajaline.

Ravi nebivolooliga ei ole soovitatav järsult katkestada, sest see võib viia südamepuudulikkuse mööduva halvenemiseni. Kui ravi katkestamine on vajalik, tuleb annust vähendada järk-järgult, poole võrra nädalas.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuna maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt. Raske neerupuudulikkusega (seerumi kreatiniin ≥ 250 mikromooli/l) patsientide osas puudub kogemus. Seetõttu ei ole nebivolooli kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Maksakahjustus

Andmed maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud. Seetõttu on nebivolooli kasutamine neil patsientidel vastunäidustatud.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik, sest maksimaalne talutav annus kohandatakse individuaalselt.

Lapsed

Nebivolooli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei ole kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

Manustamisviis

Suukaudne. Tablett tuleb alla neelata koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasitäie veega). Tabletti võib võtta koos söögiga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- Maksapuudulikkus või maksakahjustus;
- Äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk või südamepuudulikkuse dekompensatsiooni episoodid, mis vajavad intravenooset inotropset ravi.

Lisaks, sarnaselt teistele beetablokaatoritele, on nebivolool vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- siinussõlme nõrkuse sündroom, sealhulgas sinuatriaalne blokaad;
- 2. ja 3. astme atrioventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita);
- bronhospasm ja bronhiaalastma anamneesis;
- ravimatu feokromotsütoom;
- metaboolne atsidoos;
- bradükardia (südame löögisagedus < 60 lööki minutis enne ravi algust);
- 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 beetablokaatorite kohta üldiselt.

Anesteesia

Beetablokaadi jätkumine vähendab rütmihäirete tekke riski üldanesteesia sissejuhatamisel ning intubatsioonil. Kui beetablokaad operatsiooni ettevalmistamisel katkestatakse, peab beetablokaatori manustamise lõpetama vähemalt 24 tundi varem.

Ettevaatus on vajalik selliste anesteetikumide kasutamisel, mis põhjustavad müokardi depressiooni. Patsienti saab vagalse reaktsiooni eest kaitsta atropiini intravenoosse manustamisega.

Südameveresoonekond

Üldiselt ei tohi beetablokaatoreid ravimata südame paispuudulikkusega patsientidele manustada enne, kui nende seisund on stabiliseerunud.

Südame isheemiatõvega patsientidel peab ravi beetablokaatoritega lõpetama järk-järgult, st 1...2 nädala jooksul. Vajadusel tuleb samal ajal alustada asendusraviga, et vältida stenokardia ägenemist.

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

Beetablokaatoreid peab kasutama ettevaatusega:

- patsientidel, kellel on perifeerse verevarustuse häired (Raynaud' tõbi või sündroom, vahelduv lonkamine), sest need haigused võivad süveneda;
- patsientidel, kellel on 1. astme atrioventrikulaarne blokaad, beetablokaatorite negatiivse toime tõttu ülejuhteajale;
- patsientidel, kellel on alfareseptorite vahendusel tekkinud koronaararterite vasokonstriksioonist tingitud Prinzmetali stenokardia: beetablokaatorid võivad suurendada stenokardiahoo sagedust ja kestust.

Nebivolooli kombinatsioon verapamiili ja diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite, I klassi antiarütmikumide ja tsentraalselt toimivate hüpertensioonivastaste ravimitega ei ole üldjuhul soovitatav, detailsemalt vt lõik 4.5.

Ainevahetus- ja endokriinsüsteem

Nebivolool ei mõjuta diabeetikutel glükoosi taset veres. Siiski peab diabeetikutel rakendama ettevaatust, kuna nebivolool võib maskeerida teatud hüpoglükeemia sümptomeid (tahhükardia, palpitatsioonid).

Beetablokaatorid võivad hüpertüreoidismi korral varjata tahhükardia sümptomeid. Ravi järsk katkestamine võib neid sümptomeid tugevdada.

Hingamisteed

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel peab beetablokaatoreid kasutama ettevaatusega, sest hingamisteede konstriksioonid võivad süveneda.

Muud

Patsientidel, kellel on anamneesis psoriaas, tohib beetablokaatoreid kasutada vaid pärast hoolikat kaalumist.

Beetablokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja raskendada anafülaktilisi reaktsioone.

Kroonilise südamepuudulikkuse korral nõuab ravi alustamine nebivolooliga regulaarset jälgimist. Annustamine ja manustamisviis vt lõik 4.2. Ravi ei tohi katkestada järsult, välja arvatud juhul kui see on selgelt näidustatud. Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 4.2.

Abiained

Naatrium

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

Laktoos

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Järgmised koostoimed kehtivad beetablokaatorite kohta üldiselt.

Kombinatsioonid, mida ei soovitata:

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

Verapamiili/diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid: negatiivne mõju kontraktiilsusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele. Verapamiili intravenoosne manustamine beetablokaatorravi saavatele patsientidele võib viia tõsise hüpotensioonini ja atrioventrikulaarse blokaadini (vt lõik 4.4).

Tsentraalselt toimivad antihüpertensiivsed ained (klonidiin, guanfatsiin, moksonidiin, metüüldopa, rilmenidiin): samaaegne kasutamine koos tsentraalselt toimivate hüpertensioonivastaste ravimitega võib tsentraalset sümpaatilist toonust vähendades (südame löögisageduse ja südame väljutusmahu langus, vasodilatatsioon) halvendada südamepuudulikkuse seisundit (vt lõik 4.4). Järsk lõpetamine, eriti enne beetablokaatori kasutamise lõpetamist, võib suurendada nn “tagasilöögi hüpertensiooni” riski.

Kombinatsioonid, mida tuleb kasutada ettevaatusega:

III klassi antiarütmikumid (amiodaroon): toime atrioventrikulaarsele ülejuhtele võib potentseeruda.

Anesteetikumid (inhaleeritavad halogeniseeritud): beetablokaatorite ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib pärssida reflektorset tahhükardiat ja suurendada hüpotoonia riski (vt lõik 4.4). Üldreeglina peab vältima beetablokaatorravi järsku lõpetamist. Anestesioloogi tuleb informeerida, kui patsient saab nebivolooli.

Insuliin ja suukaudsed antidiabeetilised ravimid: kuigi nebivolool ei mõjuta glükoosi taset veres, võib samaaegne kasutamine maskeerida teatud hüpoplükeemia sümptomeid (palpitatsioonid, tahhükardia).

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

Kombinatsioonid, mille kasutamist tuleb kaaluda:

Digitaalsete glükosiidid: samaaegne kasutamine võib pikendada atrioventrikulaarset ülejuhteaga. Nebivolooli kliinilistes uuringutes ei täheldatud kliinilisi tõendeid koostoimetest. Nebivolool ei mõjuta digoksiini farmakokineetikat.

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid (amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, nifedipiin, nikardipiin, nimodipiin, nitrendipiin): samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni riski ja südamepuudulikkusega patsientide puhul ei saa välistada vatsakese pumbafunktsiooni edasise halvenemise riski.

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 toimida vastupidiselt beetablokaatorite toimele. Beetaadrenergilised ained võivad viia takistamatu alfaadrenergilise aktiivsuse korral sümpatomimeetiliste ainete nii alfa- kui ka beetaadrenergiliste toimeteni (hüpertensiooni risk, raske bradükardia ja südame blokaadi risk).

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna nebivolooli metabolism hõlmab CYP2D6 isoensüümi, võib samaaegne manustamine koos seda ensüümi inhibeerivate ainetega, eriti paroksetiini, fluoksetiini, tioridasiini ja kinidiiniga, viia nebivolooli suurenenud plasmasisalduseni, mis on seotud suurenenud raske bradükardia ja kõrvaltoimete tekke riskiga.

Samaaegne manustamine koos tsimetidiiniga suurendas nebivolooli sisaldust plasmas, kuid ei mõjutanud selle kliinilist toimet. Samaaegne manustamine koos ranitidiiniga ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Eeldusel, et nebivolooli võetakse koos söögiga ja antatsiidi toidukordade vahel, võib neid kahte ravimit välja kirjutada korraga.

Kombineerides nebivolooli nikardipiiniga suurenes veidi mõlema aine sisaldus plasmas, ilma et kliiniline toime oleks muutunud. Samaaegne manustamine koos alkoholi, furosemiidi või hüdroklorotiasiidiga ei mõjutanud nebivolooli farmakokineetikat. Nebivolool ei mõjuta varfariini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nebivolool avaldab farmakoloogilisi toimeid, mis võivad põhjustada kahjulikke toimeid rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Üldiselt vähendavad beetablokaatorid platsenta verevarustust, mida on seostatud kasvupeetuse, loote surma, aborti või enneaegse sünnitusega. Lootel ja vastsündinul võivad ilmnedä kõrvaltoimed (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beetablokaatoritega on vajalik, tuleb eelistada beeta₁-selektiivseid adrenoblokaatoreid.

Nebivolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud selge vajaduse korral. Kui ravi nebivolooliga peetakse vajalikuks, peab jälgima emaka-platsenta verevarustust ning loote kasvu. Juhul kui ilmnevad kahjulikud toimed rasedusele või lootele, tuleb kaaluda alternatiivset ravi. Vastsündinut tuleb hoolikalt jälgida. Üldiselt ilmnevad hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid eeldatavasti esimese 3 päeva jooksul.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nebivolool eritub piima. Ei ole teada, kas nebivolool eritub inimese rinnapiima. Enamus beetablokaatoritest, eriti lipofiilsed ained nagu nebivolool ja selle aktiivsed metaboliidid erituvad rinnapiima, ehkki erineval määral. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine nebivolooli võtmise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nebivolooli toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilised uuringud on näidanud, et nebivolool ei mõjuta psühhomotoorset funktsiooni. Sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel peab arvestama, et mõnikord võib esineda pearinglust ja väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis tekivad hüpertensiooni ja kroonilise südamepuudulikkuse (KSP) korral, on tulenevalt põhihaiguste erinevusest esitatud eraldi.

Hüpertensioon

ORGANSÜSTEEMI KLASS	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni ≤ 1/100)	Väga harv (≤ 1/10 000)	Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Immuunsüsteemi häired				angioneurootiline ödeem, ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired		hirmuunenäod, depressioon		
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, paresteesia		sünkoop	

Silma kahjustused		nägemishäired		
Südame häired		bradükardia, südamepuudulikkus, aeglustunud AV- juhtivus/AV-blokaad		
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon, (vahelduva lonkamise süvenemine)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	bronhospasm		
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, iiveldus, kõhulahtisus	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 mõne beetablokaatoriga teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: hallutsinatsioonid, psühhoosid, segasus, külmad/tsüanootilised jäsemed, Raynaud' fenomen, kuivad silmad ja praktoloogtüüpi okulo-mukokutaanne toksilisus.

Krooniline südamepuudulikkus

Andmed kõrvaltoimete kohta KSP patsientidel on saadud ühest platseebokontrollitud kliinilisest uuringust, milles osales 1067 nebivolooli võtnud patsienti ja 1061 platseebot võtnud patsienti. Selles uuringus teatati 449 nebivolooli saanud patsiendil (42,1%) kõrvaltoimetest, millel on vähemalt võimalik põhjuslik seos nebivolooliga, võrreldes 334 platseebogrupi patsiendiga (31,5%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed nebivolooli patsientidel olid bradükardia ja pearinglus, mõlemad esinesid ligikaudu 11%-l patsientidest. Platseebogrupi patsientidel olid vastavad esinemissagedused ligikaudu 2% ja 7%.

On teatatud järgmistest (vähemalt võimalikult ravimiga seotud) kõrvaltoimete juhtudest, mida peetakse spetsiifiliselt oluliseks kroonilise südamepuudulikkuse ravis:

- Südamepuudulikkuse süvenemine tekkis 5,8%-l nebivolooli saanud patsientidest, võrreldes 5,2%-ga platseebogrupi patsientidest;
- Posturaalsest hüpotensioonist teatati 2,1%-l nebivolooli patsientidest, võrreldes 1,0%-ga platseebogrupi patsientidega;
- Talumatust ravimi suhtes esines 1,6%-l nebivolooli patsientidest, võrreldes 0,8%-ga platseebogrupi patsientidega;
- Esimese astme atriorentrikulaarne blokaad esines 1,4%-l nebivolooli patsientidest, võrreldes 0,9%-ga platseebogrupi patsientidega;
- Alajäseme tursesest teatati 1,0%-l nebivolooli patsientidest, võrreldes 0,2%-ga platseebogrupi patsientidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed nebivolooli üleannustamise kohta.

Sümptomid

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

Ravi

Üleannustamise või ülitundlikkuse korral peab patsienti pidevalt jälgima ja ravima intensiivraviosakonnas. Tuleb kontrollida glükoosisaldust veres. Seedetrakti veel alles jäänud toimeaine jääkide imendumist saab takistada maoloputusega ning aktiivsöe ja lahtistite manustamisega.

Vajalikuks võib osutada kunstlik hingamine. Bradükardia või ulatuslike vagaalsete reaktsioonide ravimiseks tuleb manustada atropiini või metüülatripiini. Hüpotensiooni ja šoki ravimiseks tuleb manustada plasmal/plasmaasendajaid ja vajadusel katehoolamiine. Beetablokeerivat toimet saab nõrgendada, manustades aeglaselt intravenoosselt isoprenaliinvesinikkloriidi, alates annusest ligikaudu 5 mikrogrammi/min või dobutamiini, alates annusest 2,5 mikrogrammi/min, kuni soovitud toime on saavutatud. Refraktaarsetel juhtudel võib isoprenaliini kombineerida dopamiiniga. Kui ka see ei anna soovitud tulemusi, võib kaaluda glükagooni manustamist intravenoosselt 50...100 mikrogrammi/kg.

Vajadusel tuleb süstimist ühe tunni jooksul korrata, sellele võib vajadusel järgneda glükagooni infusioon 70 mikrogrammi/kg tunnis. Ekstreemsetel ravile allumatu bradükardia juhtudel võib paigaldada südamestimulaatori.

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) ratsemiline segu. See ühendab kahte farmakoloogilist toimet:

- Nebivolool on konkureeriv ja selektiivne beetaretseptori antagonist: see toime omistatakse SRRR-enantiomeerile (d-enantiomeer);
- Koostoime tõttu L-arginiini/lämmastikoksiidi ainevahetusega on tal nõrk veresooni laiendav toime.

Farmakodünaamilised toimed

Nebivolooli ühekordsel ja korduval manustamisel väheneb südame löögisagedus ja langeb vererõhk puhkeolekus ja füüsilise koormuse korral, seda nii normotensiivsetel kui ka hüpertensiivsetel patsientidel. Antihüpertensiivne toime säilib ka pikaajalise ravi korral.

Raviannustes puudub nebivoloolil alfaadrenergiline antagonism.

Lühi- või pikaajalise ravi ajal nebivolooliga väheneb hüpertensiivsetel patsientidel süsteemne vaskulaarne resistentsus. Vaatamata südame löögisageduse vähenemisele võib südame minutimahu vähenemine rahuolekus ja füüsilisel koormusel olla piiratud löögimahu suurenemise tõttu. Nende hemodünaamiliste erinevuste kliiniline olulisus võrreldes teiste beeta₁-retseptorite antagonistidega ei ole veel täielikult selge.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

2128 stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega normaalse või häiritud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga (keskmine LVEF: $36 \pm 12,3\%$, jaotunud järgmiselt: LVEF vähem kui 35% : 56% -l patsientidest, LVEF vahemikus 35% ja 45% : 25% -l patsientidest ja LVEF suurem kui 45% : 19% -l patsientidest) 70-aastase (keskmine vanus 75,2 aastat) patsiendiga läbi viidud suremuse-haigestumuse platseebokontrolliga uuringus, kus keskmiselt 20 kuu jooksul jälgitud patsiendid said lisaks standardravile nebivolooli, pikendas nebivolool standardraviga võrreldes oluliselt surmajuhtumite esinemissagedust ja kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimise aega (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) suhtelise riski vähenemisega 14% võrra (absoluutne vähenemine: $4,2\%$). See riski vähenemine saavutati pärast 6 ravikuud ja säilis kogu ravi jooksul (keskmine kestus: 18 kuud). Uuritavas populatsioonis ei sõltunud nebivolooli toime vanusest, soost ega vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist. Mõju üldsuresmusele ei saavutanud statistilist erinevust 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* loomkatsed on näidanud, et nebivoloolil ei ole sisemist sümpatomimeetilist aktiivsust.

In vitro ja *in vivo* loomkatsed on näidanud, et nebivolooli farmakoloogilistel annustel ei ole membraane stabiliseerivat toimet.

Tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud nebivolool märkimisväärselt maksimaalset koormustaluvust ega vastupidavust.

Hüpertensiivsete patsientide olemasolevad prekliinilised ja kliinilised tõendid ei ole näidanud, et nebivoloolil oleks erektsioonihäiretele kahjulik mõju.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Biotransformatsioon

Nebivolool metaboliseerub ulatuslikult, osaliselt aktiivseteks hüdroksümetaboliitideks. Nebivolool metaboliseerub alitsükliilise ja aromaatsse hüdroksüleerimise, N-dealküleerimise ja glükuroniseerimise kaudu; lisaks moodustuvad hüdroksümetaboliitide glükuroniidid. Nebivolooli metabolism hüdroksüleerimise teel on CYP2D6-sõltuva geneerilise oksüdatiivse polümorfismi aluseks. Nebivolooli suukaudne biosaadavus on kiiretel metaboliseerijatel keskmiselt 12% ja aeglastel metaboliseerijatel peaaegu täielik. Tasakaaluseisundis ja sama annuse korral on muutumatu nebivolooli maksimaalne kontsentratsioon plasmas aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 23 korda kõrgem kui kiiretel metaboliseerijatel. Võrreldes muutumatu aine ja aktiivsete metaboliitide summaarset hulka, on maksimaalsete plasmakontsentratsioonide erinevus $1,3$ - kuni $1,4$ -kordne. Metabolismi kiiruse erinevuse tõttu peab nebivolooli annuse alati kohandama vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele: aeglasel metaboliseerijad võivad seetõttu vajada väiksemaid annuseid.

Kiiretel metaboliseerijatel on nebivolooli enantiomeeride eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 10 tundi. Aeglastel metaboliseerijatel on see $3 \dots 5$ korda pikem. Kiiretel metaboliseerijatel on plasmas R_{SSS}-enantiomeeri sisaldus veidi kõrgem kui S_{RRR}-enantiomeeri sisaldus. Aeglastel metaboliseerijatel on see erinevus suurem. Kiiretel metaboliseerijatel on mõlema enantiomeeri hüdroksümetaboliitide elimineerimise poolväärtusaeg keskmiselt 24 tundi ja aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu kaks korda pikem.

Jaotumine

Nebivolooli püsikontsentratsioon plasmas saavutatakse enamusel isikutest (kiiretel metaboliseerijatel) 24 tunni jooksul, hüdroksümetaboliitide püsikontsentratsioon mõne päeva jooksul.

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

Mõlemad enantiomeerid on plasmas seotud peamiselt albumiinidega.

Plasmavalkudega on seotud 98,1% SRRR-nebivoloolist ja 97,9% RSSS-nebivoloolist.

Eritumine

Üks nädal pärast manustamist on 38% annusest eritunud uriiniga ja 48% väljaheitega. Muutumatu nebivoloolina eritub uriiniga 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

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Makrogool 6000
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev, värvitu PVC/PE/PVdC//Al blister või PVC/PE/PVdC//Al üheannuseline blister.
Pakendi suurused: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 500 ja 50 x 1 üksikannustega blistrit (haiglapakend).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

639709

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021