

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nebivolol Glenmark 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10,90 mg neivololihydrokloridia, mikä vastaa 10 mg neivololia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 139,55 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreä, valkoinen, matala, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”G” ja ”N” jakourteen eri puolille. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Vakaan lievän ja keskivaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito tavanomaisten hoitomuotojen lisäksi iäkkäillä \geq 70-vuotiailla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Huomaa: Annoksen sovittamiseen ja erityisryhmien tarvitsemiin pienempiin annoksiin tarvitaan 2,5 mg:n tai 5 mg:n tabletteja. Kaikkia tässä valmisteyhteenvedossa kuvailtuja annoksia ei voida saavuttaa pelkästään tätä 10 mg:n tablettivalmistetta käyttämällä.

Annostus

Hypertensio

Aikuiset

Annostus on 5 mg (kaksi 2,5 mg:n tablettia, yksi 5 mg:n tabletti tai puolet 10 mg:n tabletista)* vuorokaudessa, mieluiten aina samaan vuorokaudenaikaan.

*Markkinoilla voi olla saatavana myös 2,5 mg:n ja 5 mg:n neivololitabletteja.

Valmisteen verenpainetta alentava vaikutus ilmenee 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Toisinaan optimaalinen vaikutus saavutetaan vasta 4 viikon kuluttua.

Käyttö muiden verenpainelääkkeiden kanssa

Beetasalpaajia voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Tähän mennessä additiivinen verenpainetta alentava vaikutus on havaittu vain yhdistettäessä nebivololi 12,5–25 mg:n hydroklooritiatsidiannokseen.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilaille suositeltava aloitusannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannos voidaan tarvittaessa suurentaa 5 mg:aan.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Tietoja tämän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta, on vähän. Siksi Nebivolol Glenmark -tablettien käyttö näille potilaille on vasta-aiheista.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaille potilaille suositeltava aloitusannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannos voidaan tarvittaessa suurentaa 5 mg:aan. Koska kokemukset lääkkeen käytöstä yli 75-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä, käytössä on noudatettava kuitenkin varovaisuutta ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Pediatriset potilaat

Nebivololin käyttöä alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Vakaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito on aloitettava suurentamalla annostusta vähitellen, kunnes optimaalinen yksilöllinen ylläpitoannos saavutetaan.

Potilaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan on oltava vakaa, eikä potilaalla ole saanut ilmetä akuuttia vajaatoimintaa hoitoa edeltävien kuuden viikon aikana. Hoitavalla lääkärillä on suositeltavaa olla kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

Jos potilas saa sydän- ja verisuonitautien lääkkeitä, mukaan lukien diureetteja ja/tai digoksiinia ja/tai ACE:n estäjiä ja/tai angiotensiini II:n antagonisteja, näiden lääkkeiden annostusten pitää olla vakiintuneita kahden viikon ajan ennen Nebivolol Glenmark -tablettihoidon aloittamista.

Annosta suurennetaan hoidon alussa seuraavin portain 1–2 viikon välein potilaan sietokyvyn mukaan: 1,25 mg nebivololia, jonka jälkeen annos suurennetaan 2,5 mg:aan* nebivololia kerran vuorokaudessa, sitten 5 mg:aan* kerran vuorokaudessa ja sitten 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltava annos on 10 mg nebivololia kerran vuorokaudessa.

*Markkinoilla voi olla saatavana myös 2,5 mg:n ja 5 mg:n nebivololitabletteja.

Hoidon aloitus ja jokainen annoksen suurentaminen on tehtävä kokeneen lääkärin valvonnassa. Näihin varataan aikaa vähintään 2 tuntia, jotta voidaan varmistua, että potilaan kliininen tila (etenkin verenpaine, syketiheys, johtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan pahenemisen merkit) pysyy vakaana.

Haittapahtumien ilmeneminen saattaa estää sen, että jokaista potilasta voitaisiin hoitaa suurimmalla suositeltavalla annoksella. Annosta voidaan tarvittaessa myös pienentää vaiheittain ja suurentaa uudelleen sopivaksi katsottavalla tavalla.

Jos annosta suurennettaessa ilmenee sydämen vajaatoiminnan pahenemista tai huonoa siedettävyyttä, on suositeltavaa ensin pienentää nebivololin annosta tai tarvittaessa heti lopettaa sen anto (jos ilmenee vaikeaa hypotensiota, sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja siihen liittyvä akuutti keuhkoedeema, sydänperäinen sokki, oireinen bradykardia tai eteis-kammiokatkos).

Vakaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito nebivololilla on yleensä pitkäaikaista.

Nebivololihoitoa ei ole suositeltavaa lopettaa äkillisesti, koska tämä voisi ohimenevästi pahentaa sydämen vajaatoimintaa. Jos lääkkeen anto on lopetettava, annosta on pienennettävä vähitellen puolittamalla se viikoittain.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa, koska annos titrataan suurimpaan siedettyyn annokseen potilaskohtaisesti. Tämän lääkkeen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (seerumin kreatiniini ≥ 250 mikromol/l) ei ole kokemusta. Siksi nebivololin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Tietoja tämän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on vähän. Siksi Nebivolol Glenmark -tablettien käyttö näille potilaille on vasta-aiheista.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, koska annos titrataan suurimpaan siedettyyn annokseen potilaskohtaisesti.

Pediatriset potilaat

Nebivololin käyttöä alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. yhden vesilasillisen) kanssa. Tabletti voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksan vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta.
- Akuutti sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki tai kompensoimattomat sydämen vajaatoimintakohtaukset, jotka vaativat laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa.

Muiden beetasalpaajien tavoin Nebivolol Glenmark -valmiste on vasta-aiheinen myös seuraavissa tiloissa:

- sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalinen katkos
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- aiempi bronkospasmi ja astma
- hoitamaton feokromosytooma
- metabolinen asidoosi
- bradykardia (syketiheys < 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloittamista)
- hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- vaikeat ääreisverenkierron häiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ks. myös kohta 4.8.

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat kaikkia beetasalpaajia, kuten nebivololia.

Anestesia

Beetasalpaajahoidon jatkaminen pienentää sydämen rytmihäiriöiden riskiä anestesian induktion ja intubaation aikana. Jos beetasalpaajahoito keskeytetään leikkaukseen valmistauduttaessa, se on tehtävä vähintään 24 tuntia ennen leikkausta.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tiettyjä sydänlihaksen toimintaa lamaavia anesteetteja. Vagaalisia reaktioita voidaan ehkäistä antamalla potilaalle atropiinia laskimoon.

Sydän ja verisuonisto

Beetasalpaajia ei yleensä saa antaa potilaalle, jolla on hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ellei potilaan tila ole vakautettu.

Jos potilaalla on sepelvaltimotauti, beetasalpaajahoito on lopetettava vähitellen 1–2 viikon aikana. Potilaalle on tarvittaessa aloitettava samanaikaisesti korvaushoito angina pectoris -oireiden pahenemisen estämiseksi.

Beetasalpaajat voivat aiheuttaa bradykardiaa: jos pulssi laskee alle 50–55 lyöntiin/min levossa ja/tai jos potilaalle ilmaantuu bradykardiaan viittaavia oireita, annostusta on pienennettävä.

Beetasalpaajia on käytettävä varoen

- potilaille, joilla on ääreisverenkierron häiriöitä (Raynaud'n tauti tai oireyhtymä, katkokävely), koska ne saattavat pahentua
- potilaille, joilla on 1. asteen eteis-kammiokatkos, koska beetasalpaajat vaikuttavat haitallisesti johtumisaikaan
- potilaille, joilla on hoitamaton alfa-reseptorivälitteinen sepelvaltimoiden supistustila (Prinzmetal-angina), koska beetasalpaajat saattavat lisätä angina pectoris -kohtauksia ja pidentää niiden kestoja.

Nebivololin yhdistämistä seuraaviin lääkkeisiin ei yleensä ole suositella: verapamiiliin ja diltiatseemiin kaltaiset kalsiuminestäjät, luokan I rytmihäiriölääkkeet ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet.

Tarkemmat tiedot kohdassa 4.5.

Aineenvaihdunta/umpieritys

Nebivololi ei vaikuta diabetespotilaan verensokeripitoisuuteen. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa nebololin annossa diabetespotilaille, koska se saattaa peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (takykardia, sydämentykytys).

Beetasalpaajat saattavat peittää kilpirauhasen liikatoiminnan takykardiaoireita. Lääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa voimistaa oireita.

Hengityselimet

Varovaisuutta on noudatettava beetasalpaajien annossa potilaille, joilla on jokin krooninen ahtauttava keuhkosairaus, koska hengitysteiden konstriktio saattaa pahentua.

Muuta

Beetasalpaajia saa antaa vain tarkan harkinnan jälkeen potilaalle, jolla on anamneesissa psoriaasi.

Beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta.

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon aloittaminen nebololilla vaatii potilaan tilan säännöllistä seuranta. Annostus ja antotapa, ks. kohta 4.2. Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, ellei se ole selvästi aiheellista. Katsota lisätietoja kohdasta 4.2.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat kaikkia beetasalpaajia

Yhdistelmät, joita ei suositella:

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, sibentsoliini, flekainidi, disopyramidi, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni): vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voivat voimistua (ks. kohta 4.4).

Verapamiilin/diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: Negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Verapamiilin anto laskimoon saattaa aiheuttaa beetasalpaajalla hoidetulle potilaalle voimakkaan hypotension ja eteis-kammiokatkoksen (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet (klonidiini, guanfasiini, moksonidiini, metyyliidopa, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (syketiheyden ja minuuttitilavuuden väheneminen, vasodilaatio) (ks. kohta 4.4). Tällaisten lääkkeiden käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajan käytön lopettamista, saattaa suurentaa ns. rebound hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita on käytettävä varoen:

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua.

Anesteetit – haihtuvat halogenoidut: Beetasalpaajien ja anesteettien samanaikainen käyttö saattaa heikentää refleksitakykardiaa ja suurentaa hypotension riskiä (ks. kohta 4.4). Yleissääntö on, että beetasalpaajahoidon äkillistä lopettamista on vältettävä. Potilaan Nebivolol Glenmark -tablettihoitosta on kerrottava anestesioilogille.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: vaikka nebivololi ei vaikuta verensokeripitoisuuteen, samanaikainen käyttö voi peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (sydämentykytys, takykardia).

Baklofeeni (kouristuslääke), amifostiini (antineoplastinen lisälääke): samanaikainen käyttö verenpainelääkkeiden kanssa todennäköisesti voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta, minkä vuoksi verenpainelääkkeiden annostusta on sovitettava asianmukaisesti.

Meflokiini (malarianestolääke): teoriassa samanaikainen anto beetasalpaajien kanssa voisi vaikuttaa QTc-aikaa pidentävästi.

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten:

Digitalisglykosidit: Samanaikainen käyttö saattaa pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa. Kliinisissä nebivololitutkimuksissa ei ole saatu minkäänlaista kliinistä näyttöä yhteisvaikutuksesta. Nebivololi ei vaikuta digoksiinin kinetiikkaan.

Dihydropyridiinin kaltaiset kalsiuminestäjät (amlodipiini, felodipiini, lasidipiini, nifedipiini, nikardipiini, nimodipiini, nitrendipiini): samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension riskiä, ja on olemassa suurentunut riski, että sydämen vajaatoimintapotilaan kammion pumppaustoiminta heikkenee entisestään.

Psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit ja fentiatsiinit): samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta (additiivinen vaikutus).

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit): ei vaikutusta neivololin verenpainetta alentavaan vaikutukseen.

Sympatomimeetit: samanaikainen käyttö voi kumota beetasalpaajien vaikutuksen. Beeta-adrenergiset aineet saattavat aiheuttaa sympatomimeettien hallitsematonta alfa-adrenergista aktiivisuutta käytettäessä sympatomimeettejä, joilla on sekä alfa- että beeta-adrenergisiä vaikutuksia (hypertension, vaikean bradykardian ja eteis-kammiokatkoksen riski).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska CYP2D6-isoentsyymi osallistuu neivololin metaboliaan, tätä entsyymiä estävien aineiden, etenkin paroksetiinin, fluoksetiinin ja kinidiinin, samanaikainen anto voi suurentaa plasman neivololipitoisuutta, mihin liittyy liiallisen bradykardian ja haittatapahtumien riskin suureneminen.

Simetidiinin samanaikainen anto suurensi plasman neivololipitoisuutta muuttamatta kuitenkaan neivololin kliinistä vaikutusta. Ranitidiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut neivololin farmakokinetiikkaan. Neivolol Glenmark -valmistetta ja antasidia voidaan määrätä yhdessä, kunhan Neivolol Glenmark otetaan aterian yhteydessä ja antasidi aterioiden välillä.

Neivololin yhdistäminen nikardipiiniin suurensi hieman kummankin lääkkeen pitoisuutta plasmassa muuttamatta kuitenkaan niiden kliinistä vaikutusta. Alkoholien, furosemidin tai hydroklooritiatsidin samanaikainen anto ei vaikuttanut neivololin farmakokinetiikkaan. Neivololi ei vaikuta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Neivololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat olla haitallisia raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleensä beetasalpaajat vähentävät istukan perfuusiota, mihin on liittynyt kasvun hidastumista, kohtukuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen aikaistumista. Sikiöllä ja vastasyntyneellä voi ilmetä haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa). Jos beetasalpaajahoidoa tarvitaan, on parempi käyttää beeta 1-salpaajia.

Neivololitabetteja ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos neivololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun ja istukan verenvirtausta ja sikiön kasvua on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, on harkittava jotain vaihtoehtoista hoitoa. Vastasyntyntä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireiden voidaan yleensä odottaa ilmaantuvan ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

Imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että neivololi erittyy rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkeaine ihmisen rintamaitoon. Useimmat beetasalpaajat, etenkin lipofiiliset yhdisteet, kuten neivololi ja sen aktiiviset metaboliitit, siirtyvät rintamaitoon, vaikkakin vaihtelevassa määrin. Siksi rintaruokintaa neivololihoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Tiedot neivololin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ovat vähäisiä. Saatavilla ei ole prekliinisiä tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Farmakodynaamisten tutkimusten mukaan nebivololi ei vaikuta psykomotoriseen toimintaan. Joillakin potilailla voi ilmetä lähinnä verenpaineen alenemisesta johtuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), kuten huimausta tai pyörtyminen. Jos tällaisia haittoja ilmenee, on pidättäydyttävä autolla ajosta ja muista tarkkaavaisuutta vaativista tehtävistä. Tällaisia vaikutuksia ilmenee todennäköisemmin hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittatapahtumat on luetteloitu erikseen hypertension ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan osalta näiden perussairauksien erojen vuoksi.

Hypertensio

Ilmoitetut haittavaikutukset, jotka ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita, on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan:

ELINJÄRJESTELMÄLUOKKA	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				angioedeema ja yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		painajaiset, masennus		
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat		pyörtyminen	
Silmät		näön heikkeneminen		
Sydän		bradykardia, sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen		
Verisuonisto		hypotensio, katkokävely (sen paheneminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	bronkospasmi		

Ruoansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, ripuli	dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudος		kutina, punoittava ihottuma	psoriaasin paheneminen	nokkosihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys, turvotus			

Joillakin beetasalpaajilla on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia: aistiharhat, psykoosit, sekavuus, kylmät/sinertävät raajat, Raynaud'n ilmiö, silmien kuivuminen ja silmiin, limakalvoihin ja ihoon kohdistuva praktololi-tyyppinen toksisuus.

Beetasalpaajat voivat vähentää kyynelnesteen eritystä.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Tietoa haittavaikutuksista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on saatavilla yhdestä lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 1 067 neivololia ottanutta potilasta ja 1 061 lumelääkettä ottanutta potilasta. Haittavaikutuksia, joilla oli vähintään mahdollinen syy-yhteys lääkkeeseen, ilmoitti tässä tutkimuksessa yhteensä 449 neivololipotilasta (42,1 %) ja 334 (31,5 %) lumelääkettä saanutta potilasta. Neivololipotilaiden yleisimmin ilmoittamat haittavaikutukset olivat bradykardia ja heitehuimaus: kumpaakin ilmeni noin 11 %:lla potilaista. Vastaavat esiintymistiheydet lumelääkettä saaneilla potilailla olivat bradykardian osalta noin 2 % ja heitehuimauksen osalta noin 7 %.

Haittavaikutuksille (vähintään mahdollinen yhteys lääkkeeseen), joita pidetään erityisen merkityksellisinä kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, ilmoitettiin seuraavia ilmaantuvuuksia:

- Sydämen vajaatoiminta paheni 5,8 %:lla neivololia saaneista ja 5,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.
- Posturaalista hypotensiota ilmoitettiin 2,1 %:lla neivololia saaneista ja 1,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.
- Intoleranssia lääkkeelle ilmeni 1,6 %:lla neivololia saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.
- asteen eteis-kammiokatkos ilmeni 1,4 %:lla neivololia saaneista potilaista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.
- Alaraajan turvotusta ilmeni 1,0 % neivololia saaneista potilaista ja 0,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Nebivololin yliannostuksesta ei ole tietoja saatavilla.

Oireet

Beetasalpaajien yliannostusoireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja akuutti sydämen vajaatoiminta.

Hoito

Yliannostus- tai yliherkkyystapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja hoidettava teho-osastolla. Verensokeripitoisuutta on seurattava. Maha-suolikanavassa vielä mahdollisesti jäljellä olevien lääkejäämien imeytymistä voidaan estää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja ulostuslääkettä. Respiraattorihoito saattaa olla tarpeen. Bradykardia tai laaja-alaiset vagaaliset reaktiot on hoidettava atropiinilla tai metyyliatropiinilla. Hypotensio ja sokki hoidetaan antamalla plasmää/plasmankorviketta ja tarpeen mukaan katekolamiineja. Beetasalpaajavaikutus voidaan kumota antamalla hitaasti laskimoon joko isoprenaliinihydrokloridia (aloitusannos noin 5 mikrog/min) tai dobutamiinia (aloitusannos 2,5 mikrog/min), kunnes tarvittava vaikutus on saavutettu. Vaikeahoitoisissa tapauksissa voidaan isoprenaliinin kanssa antaa dopamiinia. Jos tämäkään ei tuota haluttua vaikutusta, voidaan harkita glukagonin (50–100 mikrog/kg) antoa laskimoon. Injektio on tarvittaessa toistettava yhden tunnin kuluessa, minkä jälkeen – tarvittaessa – voidaan aloittaa glukagoni-infuusio (70 mikrog/kg/h) laskimoon. Ääritapauksissa hoitoresistentissä bradykardiassa voidaan asentaa sydämentahdistin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat. ATC-koodi: C07AB 12

Nebivololi on kahden enantiomeerin, SRRR-nebivololin (eli d-nebivololin) ja RSSS-nebivololin (eli l-nebivololin) raseeminen seos. Nebivololissa yhdistyy kaksi farmakologista vaikutusta:

- Se on kilpaileva ja selektiivinen beeta-reseptorien antagonistiksi. Tämä vaikutus johtuu SRRR-enantiomeerista (d-enantiomeerista).
- Sillä on lieviä verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka johtuvat yhteisvaikutuksesta L-arginiini/typpioksidin reaktion kanssa.

Nebivololin kerta-annos ja toistuva anto harventavat syketiheyttä ja alentavat verenpainetta levossa ja rasituksessa sekä normotensiivisillä että hypertensiivisillä potilailla. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy pitkäaikaiskäytössä.

Hoitoannoksina nebivololi ei salpaa alfa-adrenergisiä reseptoreita.

Systeeminen verisuonivastus vähenee verenpainetautipotilaille annettavan lyhyt- ja pitkäaikaisen nebivololihoiton aikana. Syketiheyden harvenemisesta huolimatta minuuttitilavuus levossa ja rasituksessa saattaa pienentyä vain vähän iskutilavuuden suurenemisen takia. Näiden hemodynaamisten erojen kliinistä merkitystä verrattuna muihin beeta1-salpaajiin ei ole täysin selvitetty.

Verenpainetautipotilailla nebivololi lisää tyypivälitteistä verisuonivastetta asetyylikoliiniin (ACh); tämä vaste on heikentynyt potilailla, joilla on endoteelin toimintahäiriö.

Lumekontrolloituun kuolleisuus-sairastuvuustutkimukseen osallistuneilla 2 128:lla ≥ 70 -vuotiaalla (iän mediaani 75,2 vuotta) potilaalla oli vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, johon osalla liittyi pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (keskimääräinen LVEF: $36 \pm 12,3$ %, jakauma: 56 % :lla potilaista LVEF alle 35 %, 25 % :lla potilaista LVEF 35–45 % ja 19 % :lla potilaista LVEF yli 45 %). Potilaiden tilaa seurattiin keskimäärin 20 kuukautta. Tavanomaisen hoidon lisäksi annettu nebivololi pidensi merkitsevästi aikaa kuolemaan tai sairaalahoitoon sydän- ja verisuonisyistä (tehon ensisijainen päätetapahtuma), ja suhteellinen riski pieneni 14 % (absoluuttinen pienemä: 4,2 %). Tämä riskin pienemä ilmeni 6 kuukauden hoidon jälkeen ja säilyi koko hoidon ajan (hoidon keston mediaani 18 kuukautta). Tutkittavien ikä, sukupuoli tai vasemman kammion ejektiofraktio eivät vaikuttaneet nebivololin tehoon. Lumelääkkeeseen verrattuna nebivololilla ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä kaikista eri syistä johtuneen kuolleisuuden suhteen (absoluuttinen pienemä: 2,3 %).

Äkkikuolemien havaittiin vähentyneen nebivololihoitossa (4,1 % vs. 6,6 %, suhteellinen pienemä 38 %).

In vitro- ja *in vivo* -eläinkokeiden mukaan nebivololilla ei ole sisäsyntyistä sympatomimeettistä vaikutusta (ISA).

In vitro- ja *in vivo* -eläinkokeiden mukaan farmakologisilla nebivololiannoksilla ei ole solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

Nebivololi ei vaikuta merkitsevästi terveiden tutkittavien maksimaaliseen fyysiseen suorituskykyyn tai kestävytyteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nebivololin molemmat enantiomeerit imeytyvät nopeasti suun kautta annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta nebivololin imeytymiseen; nebivololi voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Metabolia

Nebivololi metaboloituu suuressa määrin, osittain aktiivisiksi hydroksimetaboliiteiksi. Nebivololi metaboloituu alisyklisen ja aromaattisen hydroksylaation, N-dealkylaation ja glukuronidaation kautta. Lisäksi hydroksimetaboliiteista muodostuu glukuronideja. CYP2D6-isoentsyymistä riippuvainen geneettinen oksidatiivinen polymorfismi vastaa nebivololin aromaattisen hydroksylaation kautta tapahtuvasta metaboliasta. Suun kautta annetun nebivololin biologinen hyötyosuus on keskimäärin 12 % nopeilla metaboloijilla ja lähes täydellinen hitailla metaboloijilla. Vakaassa tilassa samoja annoksia käytettäessä muuttumattoman nebivololin huippupitoisuus plasmassa on hitailla metaboloijilla noin 23-kertainen nopeisiin metaboloijiin verrattuna. Kun huomioidaan sekä muuttumaton lääkeaine että aktiiviset metaboliitit, ero plasman huippupitoisuudessa on 1,3–1,4-kertainen. Metaboliassa ilmenevän vaihtelun vuoksi Nebivolol Glenmark 2,5 mg-, Nebivolol Glenmark 5 mg- ja Nebivolol Glenmark 10 mg -tablettien annos on aina sovitettava potilaan yksilöllisiin tarpeisiin: hitaat metaboloijat saattavat siis tarvita pienemmän annoksen.

Nopeilla metaboloijilla nebivololin enantiomeerien eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 10 tuntia. Hitailla metaboloijilla enantiomeerien puoliintumisaika on 3–5 kertaa pidempi. Nopeilla metaboloijilla RSSS-enantiomeerin pitoisuus plasmassa ovat hieman suurempi kuin SRRR-enantiomeerin pitoisuus. Hitailla metaboloijilla tämä ero on suurempi. Molempien enantiomeerien hydroksimetaboliittien eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin kaksinkertainen hitailla metaboloijilla.

Useimmat (nopeat metaboloijat) saavuttavat vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 24 tunnissa nebivololin osalta ja muutamassa päivässä hydroksimetaboliittien osalta.

Pitoisuus plasmassa on suhteessa annokseen annosvälillä 1–30 mg. Ikä ei vaikuta neбиволolin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Nebivololin molemmat enantiomeerit sitoutuvat plasmassa pääosin albumiiniin.

98,1 % SRRR-neбиволolist ja 97,9 % RSSS-neбиволolist sitoutuu plasman proteiineihin.

Erittyminen

Yhden viikon kuluttua annostelusta 38 % annoksesta on erittynyt virtsaan ja 48 % ulosteisiin. Alle 0,5 % neбиволoliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Kroskarmelloosinatrium

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 50, 100

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 50, 100

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36130

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.07.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.05.2019