

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hypoloc 5 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Hypoloc-tabletti sisältää nebivololihydrokloridia vasten 5 mg nebivololia: 2,5 mg of SRRR-nebivololia (eli d-nebivololia) ja 2.5 mg RSSS-nebivololia (eli l-nebivololia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 141,75 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä tabletti, jossa on ristijakouurre.  
Tabletti voidaan jakaa yhtäsuuriin neljänneksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Hypertensio

Essentielli hypertensio.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

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

### 4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

*Aikuiset*

Annostus on yksi tabletti (5 mg) vuorokaudessa, otettava mieluiten aina samaan aikaan vuorokaudesta.

Verenpainetta laskeva vaikutus ilmenee 1-2 viikon hoidon jälkeen. Optimaalinen vaikutus saavutetaan joskus vasta neljän viikon kuluttua.

#### *Käyttö muiden verenpainelääkkeiden kanssa*

Beetasalpaajia voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Tähän mennessä additiivinen verenpainetta laskeva vaikutus on todettu ainoastaan käytettäessä Hypoloc 5 mg -tabletteja yhdessä hydroklooritiatsidin 12,5 - 25 mg kanssa.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Munuaisinsuffiensiipotilaille suositeltava alkuannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 5 mg:ksi vuorokaudessa.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Hypolocin käytöstä maksanvajaatoimintapotilailla ei ole riittävästi tietoa, minkä vuoksi Hypolocin antaminen näille potilaille on vasta-aiheista.

#### *Iäkkäät potilaat*

Yli 65-vuotiaille potilaille suositeltava alkuannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan suurentaa 5 mg:ksi. Koska kokemukset Hypolocin käytöstä yli 75-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä, tulisi tällöin noudattaa varovaisuutta ja tarkkailla näiden potilaiden tilaa huolellisesti.

#### *Pediatriset potilaat*

Hypolocin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi lääkkeen antamista lapsille ja nuorille ei suositella.

#### Krooninen sydämen vajaatoiminta

Vakaan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito on aloitettava suurentamalla annosta vähitellen, kunnes päästään optimaaliseen potilaskohtaiseen ylläpitoannokseen.

Potilaiden kroonisen sydämen vajaatoiminnan tulee olla vakaa ilman, että kuuden viime viikon aikana olisi ilmennyt akuuttia vajaatoimintaa. On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on perehtynyt kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

Jos potilas saa sydän-verisuonilääkkeitä, kuten diureetteja ja/tai digoksiiniä ja/tai ACE:n estäjiä ja/tai angiotensiini II:n antagonisteja, näiden lääkkeiden annostus on vakautettava kahden viikon aikana ennen Hypoloc-hoidon aloittamista.

Annosta suurennetaan hoidon alussa seuraavin vaihein 1-2 viikon välein potilaan sietokyvyn mukaan:

1,25 mg nebivololia, jonka jälkeen annetaan 2,5 mg nebivololia kerran vuorokaudessa, sitten 5 mg kerran vuorokaudessa ja sitten 10 mg kerran vuorokaudessa.

Suurin suositeltava annos on 10 mg nebivololia kerran vuorokaudessa.

Hoidon aloitus ja jokainen annoksen suurentaminen on tehtävä kokeneen lääkärin valvonnassa vähintään 2 tunnin aikana, jotta varmistettaisiin, että potilaan kliininen status

(etenkin verenpaine, sydämen syke, johtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan pahenemisen merkit) pysyy vakaana.

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

Jos annosta suurennettaessa ilmenee sydämen vajaatoiminnan huononemista tai sietokyvyn puutetta, on suositeltavaa ensin pienentää nebivololin annosta tai lopettaa välittömästi lääkkeen anto tarvittaessa (jos verenpaine laskee jyrkästi, sydämen vajaatoiminta huononee, ja siihen liittyy 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 voi ohimenevästi huonontaa sydämen vajaatoimintaa. Jos lääkkeen antamisen lopettaminen on välttämätöntä, annosta on vähitellen pienennettävä puolittain sen viikoittain.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Lievää tai keskivaikkea munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse säätää, koska annos säädetään suurimpaan siedettyyn annokseen potilaskohtaisesti. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (seerumin kreatiniini  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ) hoidosta tällä lääkkeellä ei ole kokemusta. Siksi nebivololin antaminen näille potilaille ei ole suositeltavaa.

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Lääkkeen käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla on niukasti tietoa. Siksi nebivololin antaminen näille potilaille on vasta-aiheista.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse säätää, koska annos säädetään suurimpaan siedettyyn annokseen potilaskohtaisesti.

#### *Pediatriiset potilaat*

Hypolocin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Siksi lääkkeen antaminen lapsille ja nuorille ei ole suositeltavaa. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

### **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Maksan vajaatoiminta tai maksan toiminnan heikkeneminen.
- Akuutti sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki tai kompensoimattomat sydämen vajaatoimintakohtaukset, jotka vaativat inotropista i.v.-hoitoa.

Lisäksi, kuten muidenkin beetasalpaajien, Hypolocin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- Sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinus-eteiskatkos,
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos,
- Anamneesissa oleva bronkospasmi tai keuhkoastma,
- Hoitamaton feokromosytooma,
- Metabolinen asidoosi,
- Bradykardia (pulssi < 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloittamista),
- Hypotensio (systolinen verenpaine <90 mmHg)
- Vaikea ääreisverenkiertohäiriö.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ks. myös 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia tilanteita koskevat samat varoitukset ja varotoimet kuin beeta-adrenergisia antagonisteja yleensä.

##### *Anestesia*

Beetasalpaajahoito vähentää rytmihäiriöriskiä anestesian induktion ja intubaation aikana. Jos beetasalpaajahoito keskeytetään ennen leikkausvalmistelua, se tulisi tehdä vähintään 24 tuntia aikaisemmin.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä tiettyjä sydämen toimintaa lamaavia anestesia-aineita. Vagaalireaktioita voidaan ehkäistä antamalla potilaalle atropiinia suoneen.

##### *Sydämeen ja verenkiertoon liittyvät*

Yleensä beetasalpaajia ei tule antaa potilaille, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta, ellei heidän tilansa ole vakaantunut.

Potilailta, joilla on iskeeminen sydänsairaus, beetasalpaajahoito tulee lopettaa vähitellen 1-2 viikon aikana. Korvaushoito tulee tarvittaessa aloittaa samanaikaisesti angina pectoris -oireiden pahenemisen estämiseksi.

Beetasalpaajat voivat aiheuttaa bradykardiaa. Pulssin laskiessa alle 50-55 lyönnin/min levossa ja/tai mikäli potilaalle ilmaantuu bradykardiaan viittaavia oireita, annosta tulee pienentää.

Beetasalpaajia tulee antaa varoen:

- potilaille, joilla on perifeerisiä verenkiertohäiriöitä (Raynaud'n oireyhtymä, katkokävely) koska ne saattavat paheta;
- 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 -kohtausten määrää ja kestoja.

Nebivololin samanaikainen käyttö verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleensä ole suositeltavaa. Tarkemmat tiedot kohdassa 4.5.

### *Aineenvaihdunta/endokrinologia*

Hypoloc ei vaikuta diabetespotilaiden verensokeritasapainoon. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa annettaessa valmistetta diabetespotilaille, koska se saattaa peittää hypoglykemian oireita (takykardia, sydämentykytys).

Beetasalpaajat saattavat peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Lääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa voimistaa oireita.

### *Hengityselimet*

Kroonisia ahtauttavia keuhkosairauksia sairastaville potilaille beetasalpaajia tulee antaa varoen, koska hengitysteiden supistuminen saattaa paheta.

### *Muuta*

Psoriasispotilaille beetasalpaajia tulee antaa vain tarkan harkinnan jälkeen.

Beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon aloittaminen nebivololilla vaatii säännöllistä potilaan tilan seuraamista. Annostuksesta ja antotavasta on tietoa kohdassa 4.2. Hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti, ellei tämä ole selvästi aiheellista. Lisätietoja kohdassa 4.2.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Tätä lääkettä ei pidä määrätä potilaalle, jolla on harvinaisena perinnöllisenä sairautena galaktoosi-intoleranssi, laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosimalabsorptio.

## **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat yleensä beetasalpaajia.

### Yhdistelmät, joita ei suositella:

*Luokan I rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokiniidiini, sibentsoliini, flekainidi, disopyramidi, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni) vaikutus eteis-kammio-johtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voimistua (ks. kohta 4.4).*

*Verapamiilin ja diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammio-johtumiseen. I.v.-verapamiilin antaminen potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa, saattaa aiheuttaa rajun verenpaineen laskun ja eteis-kammiokatkoksen (ks. kohta 4.4).*

*Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden (klonidiini, guanfasiini, moksonidiini, metyldopa, rilmenidiini) samanaikainen käyttö saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (vähentämällä sydämen sykettä ja minuuttivolyyymia, aiheuttamalla vasodilaatiota) (ks. kohta 4.4). Lääkkeen käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajan käytön lopettamista, saattaa lisätä rebound-hypertonian riskiä.*

### Varoen käytettävät yhdistelmät

*Luokan III rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni) vaikutus eteis-kammio-johtumisaikaan voi voimistua.*

*Anestesia-aineet - haihtuvat halogenoidut:* Beetasalpaajien ja anestesia-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää reflektorista takykardiaa ja lisätä hypotensioriskiä (ks. kohta 4.4). Beetasalpaajahoidon äkillistä lopettamista on yleensä vältettävä. Anestesiologille tulee aina ilmoittaa, jos potilas käyttää Hypolociä.

*Insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet:* Vaikka nebivololi ei vaikuta verensokeritasoon, samanaikainen käyttö voi peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (sydämentykytystä, takykardiaa).

*Baklofeeni (antispastisesti vaikuttava lääkeaine), amifostiini (antineoplastinen lisälääke):* samanaikainen käyttö verensokeritasoon kanssa todennäköisesti voimistaa verenpaineen laskua, joten verenpaine-lääkkeen annostusta on muutettava verenpaineen alenemisen mukaan.

### Harkittavat yhdistelmät

*Digitalisglykosidit* yhdessä beetasalpaajien kanssa saattavat pidentää eteis-kammio-johtumisaikaa. Nebivololilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia. Nebivololi ei vaikuta digoksiinin kinetiikkaan.

*Dihydropyridiinin kaltaisten kalsiuminestäjien (amlodipiini, felodipiini, lasidipiini, nifedipiini, nikardipiini, nimodipiini, nitrendipiini) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotonian riskiä, eikä sydämen vajaatoimintapotilailla voida sulkea pois kammion pumppaustoiminnan lisääntyvän heikkenemisen riskin suurentumista.*

*Psykyänsävyä lisäävien lääkkeiden, depressiolääkkeiden (trisykliset, barbituraatit ja fenotiatsiinit) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beetasalpaajien verenpainetta laskevaa vaikutusta (additiivinen vaikutus).*

*Tulehduskipulääkkeet (NSAID) eivät vaikuta nebivololin verenpainetta laskevaan vaikutukseen.*

*Sympatomimeettisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beeta-adrenergisten antagonistien vaikutusta. Beeta-adrenergiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sympatomimeettisten lääkkeiden kontrolloimattoman alfa-adrenergisen aktiivisuuden käytettäessä sympatomimeettejä, joilla on sekä alfa- että beeta-adrenerginen vaikutus (hypertension riski, vaikean bradykardian mahdollisuus ja sydänpysähdys vaara).*

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Koska nebivololi metaboloituu CYP2D6-isoentsyymin vaikutuksesta, tätä entsyymiä estävien aineiden, etenkin paroksetiinin, fluoksetiinin, tioridatsiinin ja kinidiinin,

samanaikainen käyttö voi suurentaa nebivololin pitoisuutta plasmassa, mikä suurentaa rajun bradykardian ja muiden haittavaikutusten riskiä.

Simetidiinin samanaikainen annos on todettu lisäävän nebivololin pitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan sen kliinistä vaikutusta. Ranitidiinin samanaikainen annos ei ole todettu vaikuttavan nebivololin farmakokinetiikkaan.

Mikäli Hypoloc otetaan aterian yhteydessä ja antasideja aterioiden välillä, potilaalle voidaan määrätä molemmat lääkitykset samanaikaisesti.

Nebivololin ja nikardipiinin yhdistelmä lisää jonkin verran kummankin lääkkeen pitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan niiden kliinistä vaikutusta. Alkoholin, furosemidin tai hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta nebivololin farmakokinetiikkaan.

Nebivololi ei vaikuta varfariinin farmakokinetiikkaan eikä farmakodynaamiikkaan.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Nebivololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat olla haitallisia raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleensä beetasalpaajat vähentävät istukan läpivirtausta, mihin on liittynyt kasvun hidastumista, kohdunsisäisiä kuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen varhaistumista. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi kohdistua sikiöön ja vastasyntyneeseen. Jos beetasalpaajahoito on tarpeen, on parempi käyttää beeta<sub>1</sub>-selektiivistä adrenoseptorin estäjää.

Nebivololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Jos nebivololihoito katsotaan tarpeelliseksi, istukan läpivirtausta ja sikiön kasvua on seurattava. Jos lääke aiheuttaa haittavaikutuksia raskaudelle ja/tai sikiölle, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoa. Vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmenevät todennäköisesti ensimmäisten 3 päivän kuluessa.

##### Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että nebivololi erittyy eläinten rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö ihmisen rintamaitoon. Useimmat beetasalpaajat, etenkin lipofiiliset yhdisteet kuten nebivololi ja sen aktiiviset metaboliitit, siirtyvät rintamaitoon, vaikkakin vaihtelevassa määrin. Siksi imetystä ei suositella nebivololihoidon aikana.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten tutkimusten perusteella Hypoloc ei vaikuta psykomotoriseen toimintaan. Autoa ajettaessa tai tarkkuutta vaativien koneiden käytettäessä on syytä ottaa huomioon, että huimausta ja väsymystä saattaa joskus esiintyä.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luetteloitu erikseen hypertension ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon osalta perussairauksien erilaisuuden takia.

## Hypertensio

Ilmoitetut haittavaikutukset, jotka ovat useimmissa tapauksissa olleet lieviä tai kohtalaisia, on seuraavassa taulukossa esitetty elinjärjestelmän ja ilmaantuvuuden mukaan:

ELINJÄRJESTELMÄ	Yleiset ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$ )	Erittäin harvinaiset ( $\leq 1/10,000$ )	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				angioedeema, yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		painajaiset; masennus	pyörtyminen	
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus, tuntoharha			
Silmät		näön hämärtyminen		
Sydän		sydämen harvalyöntisyys, sydämen vajaatoiminta, hidastunut eteis- kammiojohtuminen / eteis-kammiokatkos		
Verisuonisto		hypotensio, katkokävely (sen paheneminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, ripuli	ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, punoittava ihottuma	psoriaasin paheneminen	urtikaria
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys, turvotus			

Joillakin beetasalpaajilla saattaa esiintyä haittavaikutuksina myös harha-aistimuksia, psykooseja, sekavuutta, kylmiä/sinertäviä raajoja, Raynaud'n oireyhtymää, silmien kuivumista ja praktololi-tyyppinen silmiin, limakalvoihin ja ihoon kohdistuva toksisuutta.

## Krooninen sydämen vajaatoiminta



Lääkkeen käytön aiheuttamista haittavaikutuksista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla on saatu tietoa yhdestä plasebo-kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 1067 nebivololia saavaa potilasta ja 1061 plaseboa saavaa. Tässä tutkimuksessa 449 nebivololipotilasta (42,1 %) ilmoitti vähintään yhden mahdollisesti lääkkeeseen liittyvän haittavaikutuksen, kun vastaava luku plasebopotilailla oli 334 (31,5 %).

Useimmin nebivololipotilaat ilmoittivat haittavaikutuksina bradykardiaa ja heitehuimausta, joista kumpaakin ilmeni noin 11 %:lla potilaista. Vastaavat ilmaantuvuusluvut plasebopotilailla olivat bradykardian osalta noin 2 % ja heitehuimauksen 7 %.

Seuraavia ilmaantuvuuslukuja saatiin (ainakin mahdollisesti lääkkeeseen liittyvistä) haittavaikutuksista, joita pidettiin erityisesti kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon kannalta merkityksellisinä:

- Sydämen vajaatoiminta huononi 5,8 %:lla nebivololipotilaista ja 5,2 %:lla plasebopotilaista.
- Posturaalista hypotoniaa ilmeni 2,1 %:lla nebivololipotilaista ja 1,0 %:lla plasebopotilaista.
- Lääkeintoleranssia ilmeni 1,6 %:lla nebivololipotilaista ja 0,8 %:lla plasebopotilaista.
- I asteen eteis-kammiokatkosta ilmeni 1,4 %:lla nebivololipotilaista ja 0,9 %:lla plasebopotilaista .
- Alaraajojen turvotusta ilmeni 1,0 % nebivololipotilaista ja 0,2 %:lla plasebopotilaista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9. Yliannostus**

Hypolocin yliannostuksesta ei ole tietoja.

### *Oireet*

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

### *Hoito*

Yliannostus- tai yliherkkyytapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja hoidettava teho-osastolla. Verensokeriarvoja tulee seurata. Suolistossa jäljellä olevan lääkkeen imeytymistä voidaan estää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja ulostuslääkettä.

Respiraattorihoito saattaa olla tarpeen. Bradykardia tai laaja-alaiset vagusreaktiot tulee hoitaa atropiinilla tai metyyliatropiinilla. Hypotensio ja shokki tulee hoitaa antamalla

plasmaa/plasmankorviketta ja tarpeen mukaan katekolamiineja. Beetasalpaajavaikutus voidaan estää antamalla hidas suonensisäinen isoprenaliinihydrokloridi-infuusio, alkuannos n. 5 µg/min tai dobutamiinia, alkuannos 2,5 µg/min, kunnes riittävä vaste on saavutettu. Vaikeissa tapauksissa voidaan isoprenaliinin kanssa antaa dopamiinia. Ellei tällä saada toivottua vaikutusta, voidaan harkita suonensisäisen glukagoni-injektion (50-100 µg/kg) antamista. Tarvittaessa injektio tulee toistaa tunnin kuluessa, minkä jälkeen voidaan tarvittaessa aloittaa suonensisäinen glukagoni-infuusio (70 µg/kg/h). Ääritapauksissa hoitoresistentissä bradykardiassa voidaan asentaa sydämentahdistin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiivinen beetasalpaaja.  
ATC-koodi: C07AB12

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

- Se on kompetitiivinen ja selektiivinen beeta<sub>1</sub>-reseptoreiden antagonistiksi. Tämä vaikutus johtuu SRRR-enantiomeerista (d-enantiomeerista).
- Sillä on lievä verisuonia laajentava vaikutus, joka mahdollisesti johtuu yhteisvaikutuksesta L-arginiini/typpioksidin reaktion kanssa.

Nebivololin kerta-annos ja toistuva anto laskee pulssia ja verenpainetta levossa ja rasituksen aikana sekä normotensiivisillä että hypertensiivisillä potilailla. Antihypertensiivinen vaikutus säilyy jatkuvassa käytössä.

Terapeuttisilla annoksilla nebivololi ei salpaa alfa-adrenergisiä reseptoreita.

Nebivololin lyhyt- tai pitkäaikainen käyttö aiheuttaa verenpainetautipotilailla systeemisen verisuonivastuksen vähenemisen. Sykkeen vähenemisestä huolimatta minuuttivolyymin pienenee levossa ja rasituksessa mahdollisesti vain rajallisesti iskuutilavuuden suurenemisen takia. Näiden nebivololin hemodynaamisten vaikutusten kliinistä merkitystä muiden beeta 1 -reseptorin antagonistien vaikutuksiin verrattuna ei ole täysin selvitetty.

Verenpainetautipotilailla nebivololi lisää typen välittämää asetyylikoliiniin (ACh) kohdistuvaa vastetta, joka on heikentynyt endoteelin toimintahäiriötä sairastavilla potilailla.

Plasebokontrolloidussa kuolleisuus-sairastavuustutkimuksessa 2128 potilaalla, ikä ≥ 70 vuotta (keski-ikä 75,2 vuotta), joilla oli vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyi tai ei liittynyt pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (keskimääräinen LVEF: 36 ± 12,3 %, jakautuman ollessa seuraava: LVEF alle 35 % 56 % potilaista, LVEF 35-45 % 25 %:lla potilaista ja LVEF yli 45 % 19 %:lla potilaista), joiden tilaa seurattiin keskimäärin 20 kuukautta, tavanomaisen hoidon lisäksi annettu nebivololi pidensi merkittävästi aikaa kuolemantapauksiin ja sairaalahoitoon tarpeeseen sydän- ja verisuonioireiden (primaari tehon päätepiste) takia suhteellisen riskin pienemisen ollessa 14 % (absoluuttinen vähentyminen 4,2 %). Tämä riskin pieneminen ilmeni 6 kuukauden

hoidon jälkeen ja säilyi koko hoitoajan (hoidon keskimääräinen kesto 18 kuukautta). Nebivololin vaikutus oli riippumaton tutkimusväestön iästä, sukupuolesta ja vasemman kammion ejektiofraktiosta. Lääkkeestä saatu hyöty kaiken kuolleisuuden osalta ei ollut tilastollisesti merkitsevä plaseboon verrattuna (absoluuttinen vähentyminen 2,3 %). Äkillisten kuolemantapausten todettiin vähentyneen nebivololia saaneilla potilailla (4,1 % vs 6,6 %, suhteellinen vähentyminen 38 %).

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

In vitro- ja in vivo -eläinkokeiden mukaan farmakologisilla annoksilla nebivololilla ei ole solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

Terveissä vapaaehtoisissa koehenkilöissä nebivololi ei merkittävästi vaikuta maksimaaliseen rasituskykyyn tai rasituksen kesto-aikaan.

Hypertensiivisistä potilaista saatavilla oleva prekliininen ja kliininen näyttö ei ole osoittanut, että nebivololilla olisi haitallista vaikutusta erektiotoimintaan.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Nebivololin molemmat enantiomeerit imeytyvät nopeasti oraalisen annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta nebivololin imeytymiseen. Nebivololia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Suuri osa nebivololia metaboloituu osittain aktiivisiksi hydroksymetaboliiteiksi. Nebivololi metaboloituu alifaattisen ja aromaattisen hydroksylaation, N-dealkylaation ja glukuronidaation kautta. Lisäksi hydroksymetaboliiteista muodostuu glukuronideja. Nebivololin aromaattinen hydroksylaatio tapahtuu CYP2D6-isoentsyymin geneettisesti määräytyvän oksidatiivisen polymorfismin kautta. Nebivololin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 12 % nopeilla metaboloijilla, ja lähes täydellinen hitailla metaboloijilla. Vakaan tilan aikana samoja annoksia käytettäessä muuttumattoman nebivololin huippupitoisuus plasmassa on hitailla metaboloijilla noin 23-kertainen nopeisiin verrattuna. Kun sekä muuttumattoman lääkeaineen että aktiivisten metaboliittien määrät otetaan huomioon, plasman huippupitoisuuksien erot ovat 1,3 - 1,4 -kertaiset.

Metaboliaerojen vuoksi Hypoloc-annos tulisi aina sovittaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Hitaat metaboloijat tarvitsevat pienemmän annoksen.

Nopeilla metaboloijilla nebivololin enantiomeerien eliminoitumisen puoliintumisajat ovat keskimäärin 10 tuntia. Hitailla metaboloijilla ne ovat 3-5 kertaa pidemmät. Nopeilla metaboloijilla RSSS-enantiomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hieman korkeammat kuin SRRR-enantiomeerin pitoisuudet. Hitailla metaboloijilla tämä ero on suurempi.

Molempien enantiomeerien eliminaation puoliintumisajat ovat keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla, ja noin kaksinkertaiset hitailla metaboloijilla.

Useimmilla (nopean aineenvaihdunnan omaavilla) koehenkilöillä nebivololin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan yhdessä vuorokaudessa ja hydroksimetaboliiteilla muutamassa päivässä. Pitoisuudet ovat annoksesta riippuvaisia annosvälillä 1 - 30 mg. Ikä ei vaikuta nebivololin farmakokinetiikkaan.

Plasmassa molemmat nebivololin enantiomeerit sitoutuvat pääosin albumiiniin. 98,1 % SRRR-nebivololista ja 97,9 % RSSS-nebivololista sitoutuu plasman proteiineihin.

Yhdessä viikossa 38 % lääkeannoksesta erittyy virtsaan ja 48% ulosteisiin. Alle 0,5 % muuttumattomasta nebivololista erittyy virtsaan.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisissa genotoksisuus- ja karsinogeenisuuskokeissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

polysorbaatti 80 (E433)  
hypromelloosi (E464)  
laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
kroskarmelloosinatrium (E468)  
mikrokiteinen selluloosa (E460)  
vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
magnesiumstearaatti (E572)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/Al-läpipainopakkaus.  
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 ja 500 tablettia.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myymissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare,  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17443

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.1.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.8.2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.6.2018