

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nebivolol Orion 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg nebivololia, mikä vastaa 5,45 mg nebivololihydrokloridia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 85,96 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on ristikkäinen jakouurre. Tabletin läpimitta on noin 9 mm.

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 yli 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 alentava vaikutus ilmenee 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Joskus optimaalinen vaikutus saavutetaan vasta neljän viikon kuluttua.

Käyttö muiden verensäätävien lääkkeiden kanssa

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisinsuffiensiensipotilaille suositeltava alkuannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 5 mg:aan vuorokaudessa.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Tietoja käytöstä potilailla, joilla on maksasairaus tai maksan vajaatoimintaa, on vähän, minkä vuoksi Nebivolol Orion -tablettien antaminen näille potilaille on kontraindisoitua.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaille potilaille suositeltava alkuannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 5 mg:aan vuorokaudessa. Koska kokemukset lääkkeen käytöstä yli 75-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä, käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

Pediatriset potilaat

Nebivololin käyttöä alle 18-vuotiaiden 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 päästään optimaaliseen potilaskohtaiseen ylläpitoannokseen.

Potilaiden kroonisen sydämen vajaatoiminnan tulee olla vakaa, eikä kuuden edellisen viikon aikana ole saanut ilmetä akuuttia vajaatoimintaa. On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on perehtynyt kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

Jos potilas saa kardiovaskulaarisia lääkkeitä, kuten 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 Orion -hoidon aloittamista.

Annosta suurennetaan hoidon alussa seuraavin portain 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, johon varataan vähintään 2 tuntia aikaa. Näin voidaan varmistaa, että potilaan kliininen status (etenkin verenpaine, sydämen syke, johtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan pahenemisen merkit) pysyy vakaana.

Haittavaikutusten 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 lopettaa välittömästi lääkkeen anto jos tarpeen (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 sitä viikoittain.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa, koska annos titrataan suurimpaan siedettyyn annokseen potilaskohtaisesti. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (seerumin kreatiniini ≥ 250 mikromol/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 Nebivolol Orion -tablettien antaminen näille potilaille on kontraindisoitua.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Nebivololin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Tabletti tai sen osat otetaan riittävän nestemäärän kanssa (esimerkiksi lasillinen vettä). Tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

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 inotrooppista i.v.-hoitoa
- Sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinus-eteiskatkos
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos
- Aiempi bronkospasmi ja astma
- Vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus
- Hoitamaton feokromosytooma
- Metabolinen asidoosi
- Bradykardia (pulssi < 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloittamista)
- Hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Vaikea ääreisverenkiertohäiriö
- Käyttö floktafeniinin ja sultopridin kanssa (ks. myös kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ks. myös kohta 4.8.

Seuraavia tilanteita koskevat samat varoitukset ja varotoimet kuin beeta-agonisteja 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-lääkkeitä, kuten syklopropania, eetteriä tai trikloorietyleeniä. Vagaalisia reaktioita voidaan ehkäistä antamalla potilaalle atropiinia suoneen.

Sydämeen ja verenkiertoon liittyvät

Yleensä beeta-agonisteja ei tule antaa potilaille, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta, ellei heidän tilansa ole vakaa.

Potilailta, joilla on sepelvaltimosairaus, 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 lyöntiin/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

Nebivololi 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 takykardiaoireita. Lääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa voimistaa oireita.

Hengityselimet

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

Muuta

Psoriaasipotilaille beetasalpaajia tulee antaa vain tarkan harkinnan jälkeen.

Beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Beetasalpaajat voivat vähentää kyynelnesteen eritystä.

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, Lapp-laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosimalabsorptio.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Floktafeniini (NSAID): beetasalpaajat voivat häiritä hypotensioon tai sokkiin liittyviä kompensatorisia kardiovaskulaarireaktioita, joita floktafeniini voi aiheuttaa.

Sultopridi (psykykenlääke): nebivololia ei tule antaa samaan aikaan sultopridin kanssa kammioarytmioiden riskin suurenemisen vuoksi.

Yhdistelmät, joita ei suositella

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

Verapamiilin ja diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. I.v.-verapamiilin antaminen potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoidoa, saattaa aiheuttaa voimakkaan verenpaineen laskun ja eteis-kammiokatkoksen (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon vaikuttavat verenpaineelääkkeet (klonidiini, guanfasiini, moksonidiini, metyyliidopa, rilmenidiini): samanaikainen käyttö saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (vähentämällä sydämen sykettä ja minuuttivolyymia, aiheuttamalla vasodilaatiota) (ks. kohta 4.4). Lääkkeen käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajan käytön lopettamista, saattaa lisätä rebound-hypertension riskiä.

Varoen käytettävät yhdistelmät

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan 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 Nebivolol Orion -tabletteja.

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

Baklofeeni (kouristuksia estävä aine), amifostiini (antineoplastinen aine): samanaikainen käyttö verenspainelääkkeiden kanssa todennäköisesti voimistaa verenspainetta alentavaa vaikutusta, minkä vuoksi verenspainelääkkeiden annostusta tulee säätää asianmukaisesti.

Meflokiini (malarianestolääke): teoriassa samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi vaikuttaa pidentävästi QTc-aikaan.

Huomioitavat 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 hypotension riskiä, eikä sydämen vajaatoimintapotilailla voida sulkea pois sen riskin lisääntymistä, että kammion pumppaustoiminta heikkenee.

Psykykläkkeiden, depressiolääkkeiden (trisykliset, barbituraatit ja fentiatsiinit), orgaanisten nitraattien ja muiden verenspainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beetasalpaajien verenspainetta laskevaa vaikutusta (additiivinen vaikutus).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID) eivät vaikuta nebivololin verenspainetta laskevaan vaikutukseen. Huomaa, että pieniä päivittäisannoksia asetyylisalisyylihappoa (esimerkiksi 50 tai 100 mg) verisuonitukkeumien ehkäisemiseen voidaan ottaa turvallisesti Nebivolol Orion -tablettien kanssa.

Sympatomimeettisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi heikentää beeta-agonistien 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 sydänpysähdyksen vaara).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska nebivololi metaboloituu CYP2D6-isoentsyymien vaikutuksesta, tätä entsyymiä estävien aineiden, etenkin paroksetiinin, fluoksetiinin, tioridatiinin, kinidiinin, terbinafiinin, bupropionin, klorokiinin ja levomepromatsiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa nebivololin pitoisuutta plasmassa, mikä suurentaa liiallisen bradykardian ja muiden haittavaikutusten riskiä.

Simetidiinin samanaikaisen annon on todettu lisäävän nebivololin pitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan sen kliinistä vaikutusta. Ranitidiinin samanaikaisen annon ei ole todettu vaikuttavan nebivololin farmakokinetiikkaan. Mikäli Nebivolol Orion 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. Alkoholien, furosemidin tai hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta nebivololin farmakokinetiikkaan. Nebivololi ei vaikuta varfariinin farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nebivololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat olla haitallisia raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleensä beetasalpaajat vähentävät istukan verenvirtausta, mihin on liittynyt kasvun hidastumista, kohdunsisäisiä kuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen aikaistumista. Haittavaikutukset (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voivat kohdistua sikiöön ja vastasyntyneeseen. Jos beetasalpaajahoito on tarpeen, on parempi käyttää beeta₁-selektiivistä adrenoseptorin estäjää. Nebivololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Jos nebigololihoito katsotaan tarpeelliseksi, istukan verenkiertoa ja sikiön kasvua on seurattava. Jos lääke aiheuttaa haittavaikutuksia raskaudelle ja/tai sikiölle, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmenevät todennäköisesti ensimmäisten kolmen päivän kuluessa.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Farmakodynaamisten tutkimusten perusteella nebigololi 5 mg ei vaikuta psykomotorisiin toimintoihin. Jotkut potilaat voivat kokea lähinnä verenpaineen laskusta johtuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), kuten huimausta, uupumusta ja pyöräytystä. Jos näitä oireita ilmenee, autolla ajosta ja muista tarkkuutta vaativista suorituksista on syytä pidättäytyä. Näitä vaikutuksia voi esiintyä erityisesti hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

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

Hypertensio

Ilmoitetut haittavaikutukset ovat seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja ilmaantuvuuden mukaan:

ELINJÄRJESTELMÄ	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä				angioedeema, yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		painajaiset, masennus		
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat		pyörtyminen/synkopee	
Silmät		näön hämärtyminen		
Sydän		sydämen harvalyöntisyys,		

		sydämen vajaatoiminta, hidastunut eteis-kammiojohtuminen / eteis-kammiokatkos		
Verisuonisto		hypotensio, katkokävely (sen paheneminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenhädistys	bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, ripuli	dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset		kutina, punoittava ihottuma	psoriasiksen paheneminen	nokkosihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys, turvotus			

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

Beetasalpaajat voivat vähentää kyynelnesteen eritystä.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Lääkkeen käytön aiheuttamista haittavaikutuksista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla on saatu tietoa yhdestä lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 1 067 nebivololia saavaa potilasta ja 1 061 lumelääkettä saavaa potilasta. Tässä tutkimuksessa 449 nebivololipotilasta (42,1 %) ilmoitti vähintään yhden mahdollisesti lääkkeeseen liittyvän haittavaikutuksen, kun vastaava luku lumelääkettä saavilla potilailla oli 334 (31,5 %). Useimmin nebivololia saavat potilaat ilmoittivat haittavaikutuksina bradykardiaa ja heitehuimausta, joista kumpaakin ilmeni noin 11 %:lla potilaista. Vastaavat ilmaantuvuusluvut lumelääkettä saavilla potilailla 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 nebivololia saaneista ja 5,2 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Posturaalista hypotensiota ilmeni 2,1 %:lla nebivololia saaneista ja 1,0 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Lääkeintoleranssia ilmeni 1,6 %:lla nebivololia saavista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saavista.
- 1. asteen eteis-kammiokatkos ilmeni 1,4 %:lla nebivololia saaneista ja 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Alaraajojen turvotusta ilmeni 1,0 % nebivololia saaneista ja 0,2 %:lla lumelääkettä saaneista.

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

4.9 Yliannostus

Nebivololin yliannostuksesta ei ole tietoja.

Oireet

Beetasalpaajien yliannostusoireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmit 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 vagaaliset reaktiot tulee hoitaa atropiinilla tai metyyliatropiinilla. Hypotensio ja shokki tulee hoitaa antamalla plasmää/plasmankorviketta ja tarpeen mukaan katekoliamiineja. Beetasalpaajavaikutus voidaan estää antamalla hidas suonensisäinen isoprenaliinihydrokloridi-infuusio, alkuannos noin 5 mikrog/min tai dobutamiinia, alkuannos 2,5 mikrog/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 mikrog/kg) antamista. Tarvittaessa injektio tulee toistaa tunnin kuluessa, minkä jälkeen voidaan tarvittaessa aloittaa suonensisäinen glukagoni-infuusio (70 mikrog/kg/h). Ääritapauksissa hoitoresistentissä bradykardiassa voidaan asentaa sydämentahdistin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB12

Vaikutusmekanismi

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-reseptorien antagonist. Tämä vaikutus johtuu SRRR-enantiomeerista (d-enantiomeerista).
- Sillä on lievä verisuonia laajentava vaikutus, joka mahdollisesti johtuu yhteisvaikutuksesta L-arginiini/typpioksidireaktion kanssa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nebivololin kerta-annos ja toistuva anto laskevat 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nebivololin lyhyt- tai pitkäaikainen käyttö aiheuttaa verenpainetautipotilailla systeemisen verisuonivastuksen vähenemisen. Sykkeen vähenemisestä huolimatta minuuttivolyyymi pienenee levossa ja rasiuksessa mahdollisesti vain rajallisesti iskuilavuuden suurenemisen takia. Näiden nebivololin hemodynaamisten vaikutusten kliinistä merkitystä muiden beeta₁-reseptorin antagonistien vaikutuksiin verrattuna ei ole täysin selvitetty.

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

Lumekontrolloidussa kuolleisuus-sairastavuustutkimuksessa 2 128 potilaalla, ikä \geq 70 vuotta (keski-ikä 75,2 vuotta), joilla oli vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyi tai ei liittynyt pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (keskimääräinen LVEF: $36 \pm 12,3$ %, jakautuman ollessa seuraava: LVEF alle 35 % 56 %:lla 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 sairaalahoidon tarpeeseen sydän- ja verisuonitautien (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 lumelääkkeeseen verrattuna (absoluuttinen vähentyminen 2,3 %).

Äkillisten kuolemantapausten todettiin vähentyneen nebivololia saaneilla potilailla (6,6 %:sta 4,1 %:iin, 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 rasiuskäyttöön tai rasiuksen kestoajaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Nebivololi on lipofiilinen, kardioselektiivinen beetasalpaaja, jolla ei ole ns. sisäistä sympatomimeettistä (ISA) vaikutusta tai solukalvoja stabiloivaa vaikutusta (l-enantiomeeriä). Aineella myös typpioksidiliteinen vasodilaattorinen vaikutus (d-enantiomeeri).

Imeytyminen

Nebivololin molemmat enantiomeerit imeytyvät nopeasti oraalisen annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta nebivololin imeytymiseen. Nebivololia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Jakautuminen

Plasmassa molemmat nebivololin enantiomeerit sitoutuvat pääosin albumiiniin.

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

Jakautumistilavuus vaihtelee välillä 10,1–39,4 l/kg.

Biotransformaatio

Suuri osa nebivololia metaboloituu osittain aktiivisiksi hydroksimetaboliiteiksi. Nebivololi metaboloituu alifaattisen ja aromaattisen hydroksylaation, N-dealkylaation ja glukuronidaation kautta. Lisäksi hydroksimetaboliiteista muodostuu glukuronideja. Nebivololin aromaattinen hydroksylaatio tapahtuu CYP2D6-isoentsyymien geneettisesti määräytyvän oksidatiivisen polymorfismin kautta. Nebivololin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 12 % nopeilla metaboloijilla ja lähes 100 % 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 Nebivolol Orion -annos tulisi aina sovittaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Hitaat metaboloijat tarvitsevat pienemmän annoksen.

Myös yli 65-vuotiaiden potilaiden, munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja maksan vajaatoimintapotilaiden (ks. kohta 4.2) annostus tulee sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan.

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 hydroksimetaboliittien eliminaation puoliintumisajat ovat keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin kaksinkertaiset hitailla metaboloijilla.

Useimmilla koehenkilöillä (joilla on nopea aineenvaihdunta) 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.

Eliminaatio

Yhdessä viikossa 38 % lääkeannoksesta erittyi virtsaan ja 48 % ulosteisiin. Alle 0,5 % muuttumattomasta nebivololista erittyi 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
Krosovidoni (tyyppi A)
Poloksameeri 188
Povidoni K30
Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu 10 tabletin PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin.
Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23333

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.1.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nebivolol Orion 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg nebivolol motsvarande 5,45 mg nebivololhydroklorid.
Hjälpämne med känd effekt: 85,96 mg laktosmonohydrat/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett med krysskåra på ena sidan. Tablettens diameter är cirka 9 mm.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertension

Behandling av essentiell hypertension.

Kronisk hjärtsvikt

Behandling av stabil lindrig och medelsvår kronisk hjärtsvikt i samband med vanliga behandlingsmetoder hos äldre patienter över 70 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertension

Vuxna

Doseringen är en tablett (5 mg) per dygn som tas helst alltid samma tid om dygnet. Den blodtryckssänkande effekten uppkommer 1–2 veckor efter påbörjad behandling. Ibland nås den optimala effekten först efter fyra veckor.

Användning i samband med andra blodtryckssänkande medel

Betablockerare kan antingen användas ensamt eller tillsammans med andra blodtryckssänkande medel. Hittills har den additiva blodtryckssänkande effekten endast påvisats vid användningen av Nebivolol Orion 5 mg tabletter tillsammans med 12,5–25 mg hydroklortiazid.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion är den rekommenderade startdosen 2,5 mg per dygn. Vid behov kan dosen höjas till 5 mg per dygn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med data om användningen hos patienter med leversjukdom eller nedsatt leverfunktion, och därför är administrering av Nebivolol Orion-tabletter till dessa patienter kontraindicerat.

Äldre patienter

Den rekommenderade startdosen är 2,5 mg per dygn hos patienter över 65 år. Vid behov kan dosen höjas till 5 mg per dygn. Eftersom erfarenhet av användningen av läkemedlet är begränsad hos patienter över 75 år ska försiktighet iaktas vid användningen och patienternas tillstånd övervakas noggrant.

Pediatrisk population

Användning av nebivolol i behandlingen av barn och unga under 18 år rekommenderas inte, eftersom data om säkerhet och effekt saknas.

Kronisk hjärtsvikt

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt ska inledas genom att höja på dosen gradvis tills man når en optimal patientspecifik underhållsdos.

Patienternas kroniska hjärtsvikt ska vara stabil, och akut insufficiens får inte ha uppkommit under de senaste sex veckorna. Det rekommenderas att den behandlande läkaren är insatt i behandling av kronisk hjärtsvikt.

Om patienten behandlas med kardiovaskulära läkemedel, såsom diuretika och/eller digoxin och/eller ACE-hämmare och/eller angiotensin II-antagonister, ska doseringen av dessa läkemedel vara etablerad under två veckor innan Nebivolol Orion-behandlingen inleds.

Dosen höjs i början av behandlingen med följande steg med 1–2 veckors mellanrum beroende på patientens tolerans: 1,25 mg nebivolol, varefter 2,5 mg nebivolol ges en gång per dygn. Efter detta 5 mg en gång per dygn och sedan 10 mg en gång per dygn. Den största rekommenderade dosen är 10 mg nebivolol en gång per dygn.

Inledandet av behandlingen och varje dosökning ska göras under en erfaren läkares övervakning och minst 2 timmar ska reserveras till det. På detta sätt kan man försäkra sig om att patientens kliniska status (särskilt blodtryck, slagfrekvens, retledningsstörningar, tecken på försämring av hjärtsvikt) hålls stabilt.

Uppkomst av biverkningar kan hindra att varje patient skulle kunna behandlas med den största rekommenderade dosen. Dosen kan även minskas gradvis och höjas på nytt på ett lämpligt sätt vid behov.

Om försämring av hjärtsvikt eller dålig tolerans uppkommer vid höjning av dosen, rekommenderas det att först minska på nebivololdosen eller omedelbart avsluta administreringen av läkemedlet vid behov (om blodtrycket sjunker drastiskt, hjärtsvikten försämras och är förknippad med akut lungödem, kardiogen chock, symptomatisk bradykardi eller AV-block).

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nebivolol är vanligtvis långvarigt.

Det rekommenderas inte att nebivololbehandlingen avslutas plötsligt, eftersom detta tillfälligt kan försämra hjärtsvikt. Om avslutad av administrering av läkemedlet är oundvikligt, ska dosen minskas gradvis genom att halvera den varje vecka.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosen hos personer med lindrigt eller medelsvårt nedsatt njurfunktion behöver inte justeras, eftersom dosen titreras patientspecifikt till den största tolererade dosen. Erfarenhet av behandling med detta läkemedel hos personer med svårt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 250 mikromol/l) saknas. Därför rekommenderas inte administrering av nebivolol till dessa patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det finns begränsat med information om användning av läkemedlet hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför är administrering av Nebivolol Orion-tabletterna kontraindicerat hos dessa patienter.

Äldre patienter

Dosen behöver inte justeras, eftersom dosen titreras patientspecifikt till den största tolererade dosen.

Pediatrisk population

Användning av nebivolol hos barn och unga under 18 år rekommenderas inte, eftersom data om säkerheten och effekten saknas.

Administreringssätt

Tabletten eller dess delar intas med en riklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Leversvikt eller funktionsnedsättning i levern
- Akut hjärtsvikt, kardiogen chock eller okompenserade funktionsnedsättningsattacker i hjärtat som kräver inotropisk i.v. behandling
- Sjuka sinus-syndromet, inklusive sinoatriellt block
- AV-block av grad 2 eller 3
- Tidigare bronkospasm och astma
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Obehandlat feokromocytom
- Metabolisk acidosis
- Bradykardi (puls < 60 slag/min före inledandet av behandlingen)
- Hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Svår störning i perifera cirkulationen
- Användning tillsammans med floktafenin och sultoprid (se även avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Se även avsnitt 4.8.

För följande tillstånd gäller samma varningar och säkerhetsåtgärder som allmänt för beta-agonister.

Anestesi

Behandling med betablockerare minskar risken för arytmier under anestesis induktion och intubering. Om behandlingen med betablockerare avbryts före förberedelserna inför operationen, bör det göras minst 24 timmar tidigare.

Försiktighet ska iakttas vid användning av vissa anestesimedel som dämpar hjärtfunktionen, såsom cyklopropan, eter eller trikloretylen. Vagala reaktioner kan förebyggas genom intravenös administrering av atropin hos patienten.

Relaterade till hjärtat och blodcirkulationen

Beta-agonister ska vanligtvis inte ges till patienter med obehandlad hjärtsvikt, ifall deras tillstånd inte är stabilt.

Hos patienter med kranskärslsjukdom ska behandlingen med betablockerare avslutas gradvis under 1–2 veckor. Substitutionsbehandlingen ska vid behov påbörjas samtidigt för att hindra försämring av *angina pectoris*-symptom.

Betablockerare kan orsaka bradykardi. Dosen ska minskas då pulsen sjunker till under 50–55 slag/min i vila och/eller om symptom som tyder på bradykardi upptäcks hos patienten.

Betablockerare ska administreras med försiktighet

- till patienter med perifera blodcirkulationsstörningar (Raynauds syndrom, intermittent hälsa), eftersom de kan förvärras
- till patienter med AV-block av grad 1, eftersom betablockerare har en skadlig effekt på retledningstiden
- till patienter med obehandlat alfa-receptorförmedlat sammandragningstillstånd av kransartärerna (Prinzmetals angina), eftersom betablockerare kan öka antalet och längden av *angina pectoris*-attacker.

Samtidigt bruk av nebivolol med verapamil- och diltiazemliknande kalciumantagonister, antiarytmika av grad I och blodtryckssänkande medel med en effekt på det centrala nervsystemet rekommenderas vanligtvis inte. Mera information i avsnitt 4.5.

Metabolism/endokrinologi

Nebivolol har ingen effekt på blodsockerbalansen hos diabetiker. Försiktighet ska ändå iakttas vid administrering av preparatet till diabetiker, eftersom det kan dölja tecken på hypoglykemi (takykardi, palpitation).

Betablockerare kan dölja symptom på takykardi hos patienter med hypertyreos. En plötslig avslutning av medicineringsen kan förstärka symptomen.

Andningsorganen

Betablockerare ska ges försiktigt till patienter med kroniskt obstruktiva lungsjukdomar, eftersom förträngning av andningsvägarna kan förvärras.

Övrigt

Betablockerare får endast ges till patienter med psoriasis efter ett noggrant övervägande.

Betablockerare kan öka känsligheten mot allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner.

Betablockerare kan minska utsöndringen av tårvätska.

Inledning av nebivololbehandling för kronisk hjärtsvikt kräver att patientens tillstånd övervakas regelbundet. Information om dosering och administreringsätt finns i avsnitt 4.2. Behandlingen ska inte avslutas plötsligt om det inte är tydligt motiverat. Mera information i avsnitt 4.2.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Floktafenin (NSAID): betablockerare kan störa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner som kan orsakas av floktafenin, och som är förknippade med hypotension eller chock.

Sultoprid (psykofarmakum): nebivolol ska inte ges samtidigt med sultoprid på grund av den ökade risken för kammararytmier.

Kombinationer som inte rekommenderas

Antiarytmika av klass I (kinidin, hydrokinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon): effekten på AV-ledningstiden kan förstärkas och den negativa inotropa effekten kan förstärkas (se avsnitt 4.4).

Verapamil- och diltiazemliknande kalciumantagonister: negativ effekt på sammandragningen och AV-ledningen. I.v. administrering av verapamil till patienter som behandlas med betablockerare kan orsaka en kraftig sänkning av blodtrycket och AV-block (se avsnitt 4.4).

Blodtryckssänkande medel som har en effekt på det centrala nervsystemet (klonidin, guanfacin, moxonidin, metyldopa, rilmenidin): samtidigt bruk kan förvärra hjärtsvikt genom att minska det centrala nervsystemets sympatiska tonus (genom att minska slagfrekvensen och minutvolymen, genom att orsaka vasodilation) (se avsnitt 4.4). Plötslig avslutning av användningen av läkemedlet, särskilt före avslutad användning av betablockerare, kan öka risken för rebound-hypertension.

Kombinationer som ska användas försiktigt

Antiarytmika av klass III (amiodaron): effekten på AV-ledningstiden kan förstärkas.

Anestetika – flyktiga halogenerade: samtidigt bruk av betablockerare och anestetika kan försvaga reflektorisk takykardi och öka risken för hypotension (se avsnitt 4.4). Plötslig avslutning av behandling med betablockerare ska vanligtvis undvikas. Anestesiologen ska alltid informeras om patienten använder Nebivolol Orion-tabletter.

Insulin och orala antidiabetika: fastän nebivolol inte har en effekt på blodsockerhalten kan samtidigt bruk dölja vissa symptom på hypoglykemi (palpitation, takykardi).

Baklofen (kramphämmande ämne), amifostin (antineoplastiskt ämne): samtidigt bruk med blodtryckssänkande medel förstärker sannolikt den blodtryckssänkande effekten. Därför ska dosen av blodtryckssänkande medel justeras lämpligt.

Meflokin (malariamedel): samtidigt bruk med betablockerare kan teoretiskt ha en förlängande effekt på QTc-tiden.

Kombinationer som ska tas i beaktande

Digitalisglykosider: kan tillsammans med betablockerare förlänga AV-ledningstiden. I kliniska studier utförda med nebivolol har inga interaktioner påvisats. Nebivolol har ingen effekt på kinetiken av digoxin.

Dihydropyridinliknande kalciumantagonister (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): samtidigt bruk kan öka risken för hypotension, och en ökad risk för försvagad pumpfunktion i kammaren hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Psykofarmaka, antidepressiva läkemedel (tricykliska, barbiturater och fentiazin), organiska nitrater och andra blodtryckssänkande läkemedel: samtidigt bruk kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av betablockerare (additiv effekt).

NSAID-läkemedel: påverkar inte den blodtryckssänkande effekten av nebivolol. Observera att låga, dagliga doser acetylsalicylsyra (t.ex. 50 eller 100 mg) till förebyggande av blodproppar kan intas säkert tillsammans med Nebivolol Orion-tabletter.

Sympatomimetiska läkemedel: samtidigt bruk kan försvaga effekten av betaagonister. Betaadrenerga läkemedel kan orsaka en okontrollerbar alfaadrenerg aktivitet av sympatomimetiska läkemedel vid användningen av sympatomimetika med både alfa- och betaadrenerg effekt (risk för hypertension, eventuell svår bradykardi och hjärtstopp).

Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom nebivolol metaboliseras genom CYP2D6-isoenzymet kan samtidig användning av ämnen som hämmar detta enzym, särskilt paroxetin, fluoxetin, tioridazin, kinidin, terbinafin, bupropion, klorokin och levomepromazin, öka plasmakoncentrationen av nebivolol vilket ökar risken för överflödigt bradykardi och andra biverkningar.

Samtidig administrering av cimetidin har påvisats öka plasmakoncentrationerna av nebivolol utan att ändra dess kliniska effekt. Samtidig administrering av ranitidin har inte påvisats påverka farmakokinetiken av nebivolol. Ifall Nebivolol Orion intas i samband med måltid och antacider intas mellan måltider kan både läkemedlen ordinerats samtidigt till patienten.

Kombinationen av nebivolol och nikardipin ökar plasmakoncentrationen av båda läkemedlen en aning utan att ändra deras kliniska effekter. Samtidigt bruk av alkohol, furosemid eller hydroklortiazid har ingen effekt på farmakokinetiken av nebivolol. Nebivolol har ingen effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nebivolol har farmakologiska effekter som kan vara skadliga för graviditeten och/eller fostret / den nyfödda. Betablockerare minskar vanligtvis blodflödet i placentan, vilket har förknippats med fördröjd tillväxt, intrauterina dödsfall, missfall och för tidig förlossning. Biverkningarna (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan rikta sig mot fostret och den nyfödda. Om behandling med betablockerare är nödvändigt är det bättre att använda hämmare av beta₁-selektiva adrenoreceptorer. Nebivolol ska inte användas under graviditeten om det inte är absolut nödvändigt. Om nebivololbehandlingen anses nödvändig ska placentans blodcirkulation och fostrets tillväxt övervakas. Om läkemedlet orsakar biverkningar mot graviditeten och/eller fostret ska alternativ behandling övervägas. Tillståndet av den nyfödda ska

övervakas noggrant. Symptomen på hypoglykemi och bradykardi uppkommer sannolikt inom de tre första dagarna.

Amning

I djurförsök har det påvisats att nebivolol utsöndras i djurens bröstmjolk. Man vet inte om läkemedlet utsöndras i människans bröstmjolk. Största delen av betablockerare, särskilt lipofila föreningar såsom nebivolol och dess aktiva metaboliter, förflyttas till bröstmjölken men i varierande mängder. Därför rekommenderas inte amning under nebivololbehandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Preparatets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts. Enligt farmakodynamiska studier påverkar 5 mg nebivolol inte psykomotoriska funktioner. Vissa patienter kan främst uppleva biverkningar som beror på sänkt blodtryck (se avsnitt 4.8), såsom svindel, utmattning och yrsel. Om dessa symptom förekommer ska man inte köra bil eller utföra andra prestationer som kräver noggrannhet. Dessa biverkningar kan uppträda särskilt i början av behandlingen eller efter en ökning av dosen.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är förtecknade skilt för behandling av hypertension och hjärtsvikt p.g.a. de underliggande sjukdomarnas olikheter.

Hypertension

De rapporterade biverkningarna finns i följande tabell enligt organsystem och incidens:

ORGANSYSTEM	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				angioödem, överkänslighet
Psyksiska störningar		mardrömmar, depression		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, taktila hallucinationer		svimning/ synkope	
Ogon		dimsyn		
Hjärtat		bradykardi, hjärtsvikt, fördröjd AV-ledning / AV- block		
Blodkärl		hypotension, intermittent håla (förvärring av det)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andnöd	bronkospasm		
Magtarmkanalen	förstoppning, illamående, diarré	dyspepsi, gasbesvär, kräkning		
Hud och subkutan vävnad		klåda, rodnande utslag	förvärring av psoriasis	nässelutslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		impotens		

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	trötthet, svullnad			
---	--------------------	--	--	--

Med vissa betablockerare kan också hallucinationer, psykoser, förvirring, kalla/blåaktiga extremiteter, Raynauds syndrom, torra ögon och praktolliknande toxicitet riktat mot ögon, slemhinnor och huden förekomma som biverkningar.

Betablockerare kan minska utsöndringen av tårvätska.

Kronisk hjärtsvikt

Data om biverkningar som orsakats av användningen av läkemedlet hos personer med kronisk hjärtsvikt har fått från en klinisk placebokontrollerad studie där 1 067 patienter som fick nebivolol och 1 061 patienter som fick placebo deltog. I denna studie rapporterade 449 nebivololpatienter (42,1 %) om minst en biverkning som eventuellt var förknippad med läkemedlet. Det motsvarande antalet hos patienter som fick placebo var 334 (31,5 %). De biverkningar som oftast rapporterades av patienterna som fick nebivolol var bradykardi och svindel, varav båda uppträdde hos ca 11 % av patienterna. De motsvarande incidenstalen hos patienterna som fick placebo var ca 2 % för bradykardi och 7 % för svindel.

Följande incidenstal erhöles för (åtminstone möjligtvis läkemedelsrelaterade) biverkningar, som ansågs vara speciellt betydelsefulla med avseende på behandling av kronisk hjärtsvikt:

- Hjärtsvikt försämrades hos 5,8 % av dem som fick nebivolol och hos 5,2 % av dem som fick placebo.
- Postural hypotension förekom hos 2,1 % av dem som fick nebivolol och hos 1,0 % av dem som fick placebo.
- Läkemedelsintolerans förekom hos 1,6 % av dem som fick nebivolol och hos 0,8 % av dem som fick placebo.
- AV-block av grad 1 förekom hos 1,4 % av dem som fick nebivolol och hos 0,9 % av dem som fick placebo.
- Svullnad i de nedre extremiteterna förekom hos 1,0 % av dem som fick nebivolol och hos 0,2 % av dem som fick placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering av nebivolol.

Symptom

Överdoseringsymptom av betablockerare är bradykardi, hypotension, bronkospasmer och akut hjärtsvikt.

Behandling

Vid överdoserings- eller överkänslighetsfall ska patienten övervakas noggrant och behandlas på intensivvårdsavdelningen. Blodsockervärdena ska övervakas. Absorption av läkemedlet som finns kvar i tarmarna kan hindras genom magsköljning och genom att ge aktivt kol och laxativ. Respiratorbehandling kan vara nödvändigt. Bradykardi eller omfattande vagala reaktioner ska behandlas med atropin eller metylatropin. Hypotension och chock ska behandlas genom att ge plasma/plasmaersättning och vid behov katekolaminer. Betablockerareffekten kan hämmas genom en långsam administrering av intravenös isoprenalinhydrokloridinfusion med en startdos på ca 5 mikrog/min eller dobutamin med en startdos på 2,5 mikrog/min tills ett tillräckligt svar har nåtts. I svåra fall kan dopamin ges tillsammans med isoprenalin. Om den önskvärda effekten inte nås genom detta, kan administrering av intravenös glukagoninjektion (50–100 mikrog/kg) övervägas. Vid behov ska injektionen upprepas inom en timme, varefter intravenös glukagoninfusion (70 mikrog/kg/h) kan påbörjas vid behov. Vid extrema fall kan en pacemaker installeras vid behandlingsresistent bradykardi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva ATC-kod: C07AB12

Verkningsmekanism

Nebivolol är en racemisk blandning av två enantiomerer, SRRR-nebivolol (d.v.s. d-nebivolol) och RSSS-nebivolol (d.v.s. l-nebivolol). I nebivolol förenas två farmakologiska effekter:

- Det är en kompetitiv och selektiv antagonist av betareceptorer. Denna effekt beror på SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
- Det har en svag utvidgande effekt på blodkärl, som eventuellt beror på interaktionen med L-arginin/kväveoxid-reaktionen.

Farmakodynamiska effekter

En engångsdos av nebivolol och upprepad administrering sänker på pulsen och blodtrycket i vila samt under ansträngning både hos normotensiva och hos hypertensiva patienter. Den antihypertensiva effekten bevaras under kontinuerlig användning.

Med terapeutiska doser blockerar nebivolol inte alfaadrenerga receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Kort- eller långvarig användning av nebivolol orsakar en minskning av det systemiska motståndet i blodkärl hos patienter med högt blodtryck. Trots att pulsen minskar blir minutvolymen mindre i vila och ansträngning, eventuellt endast begränsat på grund av ökad slagvolym. Den kliniska betydelsen av dessa hemodynamiska effekter av nebivolol jämfört med effekterna av andra beta₁-receptorantagonister är inte fullständigt utredd.

Hos patienter med högt blodtryck ökar nebivolol det kväveföremedlade svaret riktat mot acetylkolin (ACh), som har försvagats hos patienter med funktionsstörningar i endotelet.

I en placebokontrollerad mortalitets-morbiditetsstudie med 2 128 patienter, ålder ≥ 70 år (medelålder 75,2 år), med stabil kronisk hjärtsvikt som antingen var eller inte var förknippad med en minskad

ejektionsfraktion av den vänstra kammaren (genomsnittlig LVEF: $36 \pm 12,3$ %, då fördelningen var följande: LVEF under 35 % hos 56 % av patienterna, LVEF 35–45 % hos 25 % av patienterna och LVEF över 45 % hos 19 % av patienterna) vars tillstånd övervakades i genomsnitt i 20 månader, förlängde nebivolol, som gavs tillsammans med den vanliga behandlingen, betydligt tiden för förekomsten av dödsfall och behovet av sjukhusvård på grund av hjärt- och kärlsymptom (primärt effektmått) då den relativa minskningen av risken var 14 % (absolut minskning 4,2 %). Denna minskade risk uppkom efter 6 månaders behandling och bibehölls under hela behandlingstiden (den genomsnittliga längden av behandlingen var 18 månader). Effekten av nebivolol var oberoende av studiepopulationens ålder, kön och ejektionsfraktionen av den vänstra kammaren. Nyttan av läkemedlet med avseende på all dödlighet var inte statistiskt signifikant jämfört med placebo (absolut minskning 2,3 %).

Plötsliga dödsfall konstaterades minska hos patienter som fick nebivolol (från 6,6 % till 4,1 %, relativ minskning 38 %).

Enligt djurförsök utförda *in vitro* och *in vivo* har nebivolol inte en egenstimulerande sympatomimetisk effekt (ISA).

Enligt djurförsök utförda *in vitro* och *in vivo* har nebivolol med farmakologiska doser inte en stabiliserande effekt på cellmembran.

Hos friska frivilliga försökspersoner påverkar nebivolol inte signifikant den maximala ansträngningsförmågan eller varaktigheten av ansträngningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nebivolol är en lipofil, kardioselektiv betablockerare som inte har en s.k. egenstimulerande sympatomimetisk effekt (ISA) eller en stabiliserande effekt på cellmembran (l-enantiomer). Ämnet har också en kväveoxidförmedlad vasodilaterande effekt (d-enantiomer).

Absorption

Nebivololets båda enantiomerer absorberas snabbt efter oral administrering. Föda påverkar inte absorptionen av nebivolol. Nebivolol kan antingen intas i samband med måltid eller mellan måltider.

Distribution

Nebivololets båda enantiomerer binder sig huvudsakligen till albumin i plasman.

98,1 % av SRRR-nebivolol och 97,9 % av RSSS-nebivolol binder sig till plasmans proteiner.

Distributionsvolymen varierar mellan 10,1–39,4 l/kg.

Metabolism

En stor del av nebivolol metaboliseras till delvis aktiva hydroximetaboliter. Nebivolol metaboliseras genom alifatisk och aromatisk hydroxylering, N-dealkylering och glukuronidering. Dessutom bildas det glukuronider av hydroximetaboliterna. Den aromatiska hydroxyleringen av nebivolol sker genom CYP2D6-isoenzymets genetiskt bestämda oxidativa polymorfism. Efter oral administrering är biotillgängligheten av nebivolol ca 12 % hos snabba metaboliserare och nästan 100 % hos långsamma metaboliserare. Den maximala plasmakoncentrationen av oförändrat nebivolol är ca 23-faldig hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare då samma doser används under jämviktstillstånd. När andelen av både det oförändrade läkemedlet och de aktiva metaboliterna tas i beaktande är skillnaderna i plasmans maximala koncentrationer 1,3–1,4-faldiga. På grund av skillnaderna i

metabolismen bör Nebivolol Orion-dosen alltid anpassas enligt patientens individuella svar. Långsamma metaboliserare behöver en mindre dos.

Dosen ska också anpassas enligt det individuella svaret hos patienter över 65 år och hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Elimineringens halveringstider av nebivololets enantiomerer är i genomsnitt 10 timmar hos snabba metaboliserare. Hos långsamma metaboliserare är tiderna 3–5 gånger längre. Hos snabba metaboliserare är plasmakoncentrationerna av RSSS-enantiomeren en aning högre än koncentrationerna av SRRR-enantiomeren. Hos långsamma metaboliserare är denna skillnad större. Elimineringens halveringstider för båda enantiomerernas hydroximetaboliter är i genomsnitt 24 timmar hos snabba metaboliserare och ca tvåfaldiga hos långsamma metaboliserare.

Hos största delen av försökspersonerna (med en snabb metabolism) nås jämviktstillståndets plasmakoncentrationer av nebivolol på ett dygn och av hydroximetaboliterna på några dagar. Koncentrationerna är dosberoende med dosintervallet 1–30 mg. Åldern påverkar inte farmakokinetiken av nebivolol.

Eliminering

Under en vecka utsöndras 38 % av läkemedelsdosen i urinen och 48 % i avföringen. Under 0,5 % av det oförändrade nebivololet utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Krosopovidon (typ A)
Poloxamer 188
Povidon K30
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterförpackningar med 10 tabletter.
Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23333

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.1.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 20.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.9.2020