

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hypoloc 5 mg tabletit

## 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*

Munuaisinsuffiensiensipotilaille 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 keskivaikeaa 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 vajaatoimintapotilaille on niukasti tietoa. Siksi nebivololin antaminen näille potilaille on vasta-aiheista.

#### *Ikäkkäät 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-lääkkeitä. 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 (Prinzmetalin angina), koska beetasalpaajat saattavat lisätä angina pectoris -kohtausten määrää ja kesto.

Nebivololin samanaikainen käyttö verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden ja keskushermostoon vaikuttavien verenväälääkkeiden 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 beetasalpaajahoidoa, 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 Hypolocia.*

*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 verenpainelääkkeiden kanssa todennäköisesti voimistaa verenpaineen laskua, joten verenpainelääkkeen 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.*

*Psykyenlääkkeiden, 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 voi heikentää 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 sydänpysähdyksen vaara).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Koska nebivololi metaboloituu CYP2D6-isoentsyymien 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 annon on todettu lisäävän nebivololin pitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan sen kliinistä vaikutusta. Ranitidiinin samanaikainen annon 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 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 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 vaihtoehtoja 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. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi nebivololihoidon aikana ei pidä imettää.

##### Hedelmällisyys

Nebivololilla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen muutoin kuin annoksilla, jotka olivat ihmisille suositeltua enimmäisannosta moninkertaisesti suurempia. Tällaisilla annoksilla havaittiin

lisääntymiselimiin kohdistuneita haittoja sekä uros- että naarasrotilla ja -hiirillä. Nebivololin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

#### 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 kudus		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 praktololityyppinen 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 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](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 lääkeliikettä ja ulostuslääkettä. Respiraattorihoito saattaa olla tarpeen. Bradykardia tai laaja-alaiset vagusreaktiot tulee hoitaa atropiinilla tai metylyliatropiinilla. Hypotensio ja shokki tulee hoitaa antamalla plasmia/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/typpioksidireaktion 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 minuuttivolyymi pienenee levossa ja rasituksessa mahdollisesti vain rajallisesti iskutilavuuden 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  $\geq 70$  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 % 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 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 neбивололilla ei ole solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

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

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

## 5.2. Farmakokineetiikka

Nebivololin molemmat enantiomeerit imeytyvät nopeasti oraalisen annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta neбивололин imeytymiseen. Nebivololia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Suuri osa neбивололиa 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 neбивололин 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 neбивололин enantiomeerien eliminoitumisen puoliintumisajat ovat keskimäärin 10 tuntia. Hitailla metaboloijilla ne ovat 3-5 kertaa pidemmät. Nopeilla metaboloijilla R<sub>SSS</sub>-enantiomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hieman korkeammat kuin S<sub>RRR</sub>-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 neбивололин vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan yhdessä vuorokaudessa ja hydroksimetaboliiteilla muutamassa päivässä. Pitoisuudet ovat annoksesta riippuvaisia annosvälillä 1 - 30 mg. Ikä ei vaikuta neбивололин farmakokineetiikkaan.

Plasmassa molemmat neбивололин enantiomeerit sitoutuvat pääosin albumiiniin. 98,1 % S<sub>RRR</sub>-neбиволоlista ja 97,9 % R<sub>SSS</sub>-neбиволоlista sitoutuu plasman proteiineihin.

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

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisissa genotoksisuus-, lisääntymis- ja kehitystoksisuus- ja karsinogeenisuuskokeissa. Lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia raportoitiin vain suurilla annoksilla, jotka ylittivät ihmisille suositellun enimmäisannoksen moninkertaisesti. (ks. kohta 4.6).

## 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 myynnissä.

## **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**

2.12.2021

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Hypoloc 5 mg tabletter

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En tablett innehåller 5 mg nebivolol som nebivololhydroklorid: 2,5 mg SRRR-nebivolol (eller d-nebivolol) och 2,5 mg RSSS-nebivolol (eller l-nebivolol)

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 141,75 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4 och 6.1)

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELSFORM**

Tablett.  
Vita, runda tabletter med krysskåra.  
Tabletten kan delas i 4 lika delar.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

*Hypertoni*

Behandling av essentiell hypertoni.

*Kronisk hjärtsvikt (CHF)*

Behandling av stabil mild till måttlig kronisk hjärtsvikt som supplement till standardbehandling hos äldre patienter  $\geq 70$  år.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

*Hypertoni*

*Vuxna*

Dygnsdosen är en tablett (5 mg) som bör tas vid samma tid varje dag.  
Den blodtryckssänkande effekten inträder efter 1-2 veckors behandling. I enstaka fall uppnås optimal effekt först efter fyra veckor.

*Kombination med andra blodtryckssänkande medel*

Beta-receptorblockerare kan ges som monoterapi eller tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel. Hittills har en förstärkt blodtryckssänkande effekt iakttagits endast när Hypoloc 5 mg gavs tillsammans med hydroklorotiazid 12,5-25 mg.

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

För patienter med nedsatt njurfunktion bör behandlingen inledas med 2,5 mg dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 5 mg.

#### *Patienter med leverinsufficiens*

Erfarenheten från behandling av patienter med leverinsufficiens eller nedsatt leverfunktion är begränsad. Därför är Hypoloc kontraindicerat för dessa patienter.

#### *Äldre*

Hos patienter över 65 år bör behandlingen inledas med 2,5 mg dagligen. Vid behov kan dygnsdosen ökas till 5 mg. Erfarenheten från behandling av patienter över 75 år är begränsad. Vid behandling av äldre patienter skall försiktighet iaktas och noggrann uppföljning ske.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Hypoloc för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn och ungdomar.

#### *Kronisk hjärtsvikt (CHF)*

Behandlingen av stabil kronisk hjärtsvikt ska initieras med gradvis upptitrering av dosen tills optimal individuell underhållsdos är uppnådd.

Patienter bör ha haft en stabil kronisk hjärtsvikt utan akut svikt under de senaste 6 veckorna. Det rekommenderas att behandlande läkare är van att behandla kronisk hjärtsvikt. För patienter som får kardiovaskulär läkemedelsbehandling inklusive diuretika, och/eller digoxin och/eller ACE-hämmare och/eller angiotensin II antagonister bör doseringen av dessa läkemedel ha stabiliserats de senaste två veckorna innan behandling med Hypoloc startar.

Inledande upptitrering bör ske i följande steg med 1-2 veckors intervall utifrån hur patienten tolererar läkemedlet.

1,25 mg nebivolol som ökas till 2,5 mg nebivolol en gång dagligen, därefter 5 mg en gång dagligen och sedan 10 mg en gång dagligen. Maximal rekommenderad dos är 10 mg en gång dagligen. Behandlingsstart och dosökningar bör utföras under överinseende av en erfaren läkare under en period på minst 2 timmar för att säkerställa att klinisk status (särskilt med hänsyn till blodtrycket, hjärt puls, ledningsstörningar, tecken på försämring av hjärtsvikt) är stabil.

Biverkningar kan hindra att alla patienter behandlas med rekommenderad maximaldos. Om nödvändigt kan uppnådd dos gradvis reduceras och reintroduceras vid behov. Vid eventuell försämrad hjärtsvikt eller intolerans under titreringsfasen rekommenderas att först reducera nebivololdosen eller, om nödvändigt, omedelbart sätta ut nebivolol (vid fall av svår hypotoni, försämrad hjärtsvikt med akut lungödem, kardiovaskulär chock, symtomatisk bradykardi eller AV-block). Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nebivolol är vanligen en långtidsbehandling. Plötslig utsättning av nebivolol rekommenderas inte då detta kan leda till övergående försämring av hjärtsvikten. Om utsättning är nödvändig bör dosen varje vecka gradvis reduceras till halva dosen.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig vid mild till måttlig nedsatt njurfunktion eftersom upptitrering till maximal tolererad dos justeras individuellt. Det finns ingen erfarenhet från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin  $\geq 250$   $\mu\text{mol/L}$ ). Nebivolol rekommenderas därför inte till dessa patienter.

#### *Patienter med leverinsufficiens*

Data från patienter med leverinsufficiens är begränsade. Nebivolol är därför kontraindicerat för dessa patienter.

#### *Äldre*

Dosjustering är inte nödvändig eftersom upptitrering till maximal tolererad dos justeras individuellt.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Hypoloc för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Användning till barn och ungdomar rekommenderas därför inte. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten kan tas med mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Leverinsufficiens eller nedsatt leverfunktion.
- Akut hjärtsvikt, kardiovaskulär chock eller episoder med dekompenenserad hjärtsvikt som kräver i.v. inotrop behandling.

Hypoloc är dessutom, liksom andra beta-receptorblockerare, kontraindicerat vid:

- sick sinus-syndrom och SA-block;
- AV-block av grad II och III (utan pacemaker);
- anamnes på bronkialspasm och bronkial astma;
- obehandlat feokromocytom;
- metabolisk acidosis;
- bradykardi (puls < 60 slag/min) innan behandlingsstart;
- hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg);
- svår perifer cirkulationsrubbing.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Se också 4.8 Biverkningar.

Följande varningar och försiktighetsmått gäller generellt för beta-receptorblockerare.

#### *Anestesi*

- Fortsatt behandling med beta-receptorblockerare minskar risken för arytmier under induktion och intubering. Om beta-receptorblockad skall avbrytas inför ett kirurgiskt ingrepp skall medlet sättas ut minst 24 timmar i förväg.
- Försiktighet skall iaktas i samband med vissa anestetika med myokard-deprimerande effekt. Patienten kan skyddas mot vagala reaktioner genom intravenös administrering av atropin.

#### *Hjärta-kärl*

- Generellt bör beta-receptorblockerare inte ges till patienter med obehandlad hjärtinsufficiens, såvida inte tillståndet har stabiliserats.

- Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom skall behandling med beta-receptorblockerare sättas ut gradvis, dvs under 1-2 veckor. Vid behov skall ersättningsterapi sättas in samtidigt, för att undvika exacerbation av angina pectoris.
- Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi: om pulsen sjunker till < 50-55 slag/min vid vila och/eller patienten utvecklar bradykardirelaterade symtom bör dosen sänkas.
- Beta-receptorblockerare bör ges med försiktighet i följande fall:
  - Patienter med perifera cirkulationsstörningar (Raynauds sjukdom eller syndrom, claudicatio intermittens), då dessa besvär kan förvärras.
  - Patienter med AV-block av grad I, eftersom betablockerare har negativ effekt på överledningstiden.
  - Patienter med Prinzmetals angina, på grund av okompenserad alfa-receptormedierad vasokonstriktion i kranskärlen; beta-receptorblockerare kan öka antalet och durationen av anginaattacker.
  - Kombination av nebivolol och kalciumantagonister av typen verapamil och diltiazem, klass I anti-arytmika eller centralt verkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, för detaljer se avsnitt 4.5.

#### *Metabolism/Endokrinologi*

- Hypoloc påverkar inte glykosnivån hos diabetespatienter. Försiktighet bör dock iaktas när medlet ges till diabetespatienter, eftersom nebivolol kan maskera vissa symtom på hypoglukemi (takykardi, palpitationer).
- Beta-receptorblockerare kan dölja takykardisymtom vid hypertyreoidism. Tvärt utsättande kan intensifiera symtomen.

#### *Andningsvägar*

- Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom skall beta-receptorblockerare användas med försiktighet, då de kan öka motståndet i luftvägarna.

#### *Övrigt*

- Patienter med tidigare psoriasis bör ta beta-receptorblockerare endast efter noggrant övervägande.
- Beta-receptorblockerare kan öka känsligheten för allergener och förvärra anafylaktiska reaktioner.

Initiering av kronisk hjärtsviktsbehandling med nebivolol kräver regelbunden uppföljning. För dosering och administreringsätt se avsnitt 4.2. Plötslig utsättning av behandlingen bör inte ske såvida det inte är klart indicerat. För ytterligare information se avsnitt 4.2.

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. 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*

Följande interaktioner gäller för beta-receptorblockerare generellt.

### *Kombinationer som inte rekommenderas*



*Klass I anti-arytmika (kinidin, hydrokinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon):* effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas (se avsnitt 4.4).

*Kalciumantagonister av typen verapamil/diltiazem:* Negativ verkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös administrering av verapamil hos patienter som behandlas med beta-receptorblockerare kan medföra uttalad hypotension och atrioventrikulärblock (se avsnitt 4.4).

*Centralt verkande antihypertensiva medel (klonidin, guanfacin, moxonidin, metyldopa rilmenidin):* samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försämra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatikustonusen (sänkning av puls och hjärtminutvolym, vasodilatation) (se avsnitt 4.4). Plötslig utsättning, speciellt innan utsättning av beta-receptorblockerare, kan öka risken för rekyllhypertoni.

*Kombinationer som kan användas med försiktighet*

*Klass III anti-arytmika (amiodaron):* effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

*Anestetika – flyktiga, halogenerade:*

Samtidig användning av beta-receptorblockerare och anestetika kan försvaga reflektorisk takykardi och öka risken för blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4). Som en generell regel, undvik abrupt utsättning av behandling med beta-receptorblockerare. Narkosläkaren skall informeras om att patienten står på Hypoloc.

*Insulin och perorala antidiabetika:* Trots att nebivolol inte påverkar glukosnivåerna kan samtidig användning dölja symtom på hypoglykemi (palpitationer, takykardi).

Baklofen (antispastikum), amifostin (antineoplastisk adjuvans): samtidig användning med antihypertensiva medel ökar sannolikt fallet i blodtrycket. Därför bör dosen med antihypertensiva läkemedel justeras därefter.

*Kombinationer som bör beaktas*

*Digitalisglykosider:* samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden. Kliniska studier med nebivolol har inte påvisat några kliniskt relevanta interaktioner.

Nebivolol påverkar inte digoxins kinetik.

*Kalciumantagonister av dihydropyridintyp (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin):* Samtidig användning kan öka risken för hypotension och en ökad risk för ytterligare försämring av kammarpumpsfunktionen hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

*Antipsykotika, antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva, barbiturater och fenotiaziner):*

Samtidig användning kan förstärka beta-receptorblockerarens hypotensiva effekt (additiv effekt).

*Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID):* Ingen effekt på nebivolols blodtryckssänkande effekt.

*Sympatomimetika:* Samtidig användning kan motverka effekten av beta-adrenerga antagonister.

Beta-adrenerga medel kan leda till renodlad alfa-adrenerg aktivitet av sympatikomimetiska medel med både alfa- och beta-adrenerga effekter (risk för hypertension, allvarlig bradykardi och hjärtblockad).

### *Farmakokinetiska interaktioner:*

Då nebivolols metabolism involverar isoenzymet CYP2D6, kan samtidig administrering av substanser som hämmar detta enzym, speciellt paroxetin, fluoxetin, tioridazin och kinidin, medföra ökade plasmanivåer av nebivolol med en ökad risk för uttalad bradykardi och biverkningar som följd.

Samtidig administrering av cimetidin gav förhöjda plasmanivåer av nebivolol, utan förändring av den kliniska effekten. Samtidig administrering av ranitidin påverkade inte nebivolols farmakokinetiska egenskaper. Om Hypoloc tas till måltid och antacida intas mellan målen kan båda läkemedlen förskrivas samtidigt. Kombination av nebivolol och nikardipin gav en smärre ökning av plasmanivåerna av båda läkemedlen, utan att påverka den kliniska effekten. Samtidig administrering av alkohol, furosemid eller hydroklorotiazid påverkade inte nebivolols farmakokinetiska egenskaper. Nebivolol påverkar inte warfarins farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Nebivolol har farmakologiska egenskaper som kan orsaka skadliga effekter hos gravida och/eller foster/nyfödda. Generellt reducerar beta-adrenoceptorblockerare perfusionen genom placenta vilket har satts i samband med tillväxtretardation, intrauterin fosterdöd, missfall eller för tidig förlossning. Biverkningar (t ex hypoglukemi och bradykardi) kan förekomma hos fostret och hos nyfödda barn. Om behandling med beta-adrenoceptorblockerare är nödvändigt är beta<sub>1</sub>-selektive adrenoceptorblockerare att föredra. Nebivolol bör användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om behandling med nebivolol anses nödvändigt skall uteroplacentalt blodflöde och fostertillväxt monitoreras. Vid fall av skadliga effekter på graviditet eller fostertillväxt bör alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet skall monitoreras noggrant. Eventuella symtom på hypoglukemi och bradykardi förväntas generellt inom de första 3 dagarna.

### Amning

I djurstudier har nebivolol utsöndrats i bröstmjölken. Det är inte fastställt huruvida nebivolol utsöndras i human modersmjölk. De flesta beta-receptorblockerare, särskilt lipofila substanser som nebivolol och dess aktiva metaboliter, passerar över i modersmjölken om än i varierande omfattning. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mödrar som får nebivolol bör därför inte amma.

### Fertilitet

Nebivolol hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor, förutom vid doser som var flera gånger högre än den maximala rekommenderade dosen till människa, där biverkningar på reproduktionsorganen hos han- och honråttor och -möss observerades. Nebivolols effekt på fertilitet hos människa är okänd.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Farmakodynamiska studier har visat att Hypoloc inte påverkar den psykomotoriska funktionen. Vid bilkörning eller arbete med maskiner bör patienten beakta att yrsel och trötthet kan förekomma i enskilda fall.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar anges separat för hypertension och kronisk hjärtsvikt på grund av olikheter i underliggande sjukdom.

### *Hypertension*

Rapporterade biverkningar, vilka i de flesta fall är lätta till måttliga, är tabellerade nedan per organsystem och frekvensgrupp:

<i>Organsystem</i>	<i>Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</i>	<i>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1000</math>, <math>\leq 1/100</math>)</i>	<i>Mycket sällsynta (<math>\leq 1/10\ 000</math>)</i>	<i>Inga kända</i>
Immunsystemet				Angioneurotiskt ödem, överkänslighet
Psykiska störningar		Mardrömmar, depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, parestesier		Synkope	
Ögon		Synnedsättning		
Hjärtat		Bradykardi, hjärtinsufficiens, förlångsammad AV-överledning/ AV-block		
Blodkärl		Hypotoni, (ökning av) claudicatio intermittens		
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Dyspné	Bronkialspasm		
Magtarmkanalen	Obstipation, illamående, diarré	Dyspepsi, väderspänningar, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, erytematösa hudutslag	Försämrad psoriasis	Urtikaria
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet, ödem			

Följande biverkningar kan också förekomma vid behandling med beta-receptorblockerare: hallucinationer, psykos, förvirring, kalla/cyanotiska extremiteter, Raynaud-fenomen, torra ögon, oculomukokutan toxicitet av praktololtyp.

### *Kronisk hjärtsvikt*

Biverkningsdata från patienter med kronisk hjärtsvikt från en placebokontrollerad klinisk studie med 1067 patienter som fick nebivolol och 1061 patienter som fick placebo finns tillgängliga. I denna studie rapporterades biverkningar med åtminstone möjliga orsakssamband hos 449 nebivololpatienter (42,1%) jämfört med 334 placebopatienter (31,5%). De vanligaste rapporterade biverkningar hos nebivololpatienter var bradykardi och yrsel som båda förekom hos ungefär 11% av patienterna. Motsvarande frekvenser hos placebopatienterna var ungefär 2 respektive 7%. Följande incidenter rapporterades som biverkningar (som åtminstone möjligen läkemedelsrelaterat) vilka anses speciellt relevanta vid behandling av kronisk hjärtsvikt:

- Försämring av hjärtsvikt förekom hos 5,8% av nebivololpatienterna jämfört med 5,2% av placebopatienterna.
- Postural hypotension rapporterades hos 2,1% av nebivololpatienterna jämfört med 1,0% av placebopatienterna.
- Läkemedelsintolerans förekom hos 1,6% av nebivololpatienterna jämfört med 0,8% av placebopatienterna.
- AV block grad I förekom hos 1,4% av nebivololpatienterna jämfört med 0,9% av placebopatienterna.
- Ödem i nedre extremiteter rapporterades av 1,0% hos nebivololpatienterna jämfört med 0,2% av placebopatienterna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Uppgifter om överdosering med Hypoloc saknas.

### *Symtom*

Följande symtom kan uppträda vid överdosering med beta-receptorblockerare: bradykardi, hypotoni, bronkkonstriktion och akut hjärtinsufficiens.

### *Behandling*

I händelse av överdosering eller överkänslighet bör patienten övervakas noggrant och behandlas på intensivvårdsavdelning. Blodsockernivåer bör kontrolleras. Absorption av aktiv substans som finns kvar i magtarmkanalen kan förhindras genom ventrikelsköljning, administrering av aktivt kol och laxermedel. Konstgjord andning kan krävas. Bradykardi eller kraftiga vagala reaktioner bör behandlas med atropin eller metylatropin. Hypotoni och chock bör behandlas med plasma/plasmasubstitut och vid behov katekolaminer. Den beta-receptorblockerande effekten kan motverkas genom långsam intravenös administrering av isoprenalinhydroklorid i startdos om cirka 5 mikrog/minut, eller dobutamin i startdos om 2,5 mikrog/minut, till dess önskad effekt uppnås. I svårbehandlade fall kan isoprenalin kombineras med dopamin. Om inte heller detta ger önskad effekt kan i.v. administrering av 50-100 mikrog/kg intravenöst glukagon övervägas. Injektionen bör upprepas inom en timme, om så krävs, och vid behov åtföljas av i.v. infusion av glukagon

70 mikrog/kg per timme. I extremt behandlingsresistenta fall av bradykardi kan pacemaker läggas in.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv beta-1-receptorblockerare.  
ATC-kod: C07AB12

Nebivolol är ett racemat av två enantiomerer, SRRR-nebivolol (eller d-nebivolol) och RSSS-nebivolol (eller l-nebivolol). Nebivolol kombinerar 2 verkningsätt:

- Nebivolol är en kompetitiv och selektiv beta-1-receptorblockerare. Denna effekt tillskrivs SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
- Nebivolol har lätt kärlvidgande egenskaper, på grund av interaktion med L-arginin/kväveoxidmetabolismen.

Engångsdoser och upprepade doser av nebivolol minskar hjärtfrekvensen och sänker blodtrycket vid vila och arbete, både hos normotensiva personer och hos patienter med hypertoni. Den blodtryckssänkande effekten består vid långtidsbehandling.

Nebivolol uppvisar ingen alfa-adrenerg antagonism vid terapeutiska doser.

Vid akut och kronisk behandling med nebivolol av patienter med hypertoni minskar det vaskulära systemkretsloppets resistens. Trots att hjärtfrekvensen minskar, kan minskningen av hjärtminutvolymen i vila och under arbete begränsas, på grund av ökad slagvolym. Den kliniska relevansen av dessa skillnader i haemodynamik mellan nebivolol och andra  $\beta_1$ -receptorblockerare är inte fastställd.

Hos hypertensiva patienter ökar nebivolol den NO-medierade vaskulära responsen på acetylcholin (Ach), vilken är nedsatt hos patienter med vaskulär endoteldysfunktion.

I en placebokontrollerad mortalitets-morbiditetsstudie, där 2128 patienter  $\geq 70$  år (medianålder 75,2 år) med stabil kronisk hjärtsvikt med eller utan försämring i vänster kammars ejektionsfraktion (genomsnittlig LVEF:  $36 \pm 12,3$  % med följande fördelning: LVEF under 35 % hos 56 % av patienterna, LVEF mellan 35 % och 45 % hos 25 % av patienterna och LVEF över 45 % hos 19 % av patienterna) följdes i genomsnitt under 20 månader, gav nebivolol i tillägg till standardbehandling signifikant förlängning av tiden till dödsfall eller inläggning på sjukhus p.g.a. kardiovaskulära orsaker (primär end point för effekt) med en relativ riskreduktion på 14 % (absolut reduktion: 4,2 %). Denna riskreduktion utvecklades efter 6 månaders behandling och kvarstod under hela behandlingstiden (Behandlingstidens medianvärde: 18 månader). Effekten av nebivolol var oberoende av studiepopulationens ålder, kön eller vänster kammars ejektionsfraktion. Nyttan i relation till totalmortalitet uppnådde inte statistisk signifikans jämfört med placebo (absolut reduktion: 2,3 %).

En minskning i plötsliga dödsfall observerades hos nebivololbehandlade patienter (4,1% mot 6,6%, relativ reduktion 38%).

Djurstudier *in-vivo* och *in-vitro* har visat att Nebivolol saknar egen sympatomimetisk verkan. Djurstudier *in-vivo* och *in-vitro* har visat att nebivolol i farmakologiska doser saknar membranstabiliserande verkan.

Nebivolol har ingen signifikant effekt på maximal arbetskapacitet eller uthållighet hos friska frivilliga.

Tillgängliga prekliniska och kliniska uppgifter hos hypertensiva patienter har inte visat att nebivolol har skadlig effekt för erektil funktion.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Båda enantiomererna av nebivolol absorberas snabbt efter peroral tillförel. Absorptionen av nebivolol påverkas inte av föda, varför nebivolol kan ges både i samband med och mellan måltider. Nebivolol metaboliseras i stor utsträckning, delvis till aktiva hydroximetaboliter. Nebivolol metaboliseras via alicyklisk och aromatisk hydroxylering, N-dealkylering och glukuronidering och dessutom bildas glukuronider av hydroximetaboliterna. Metabolism genom aromatisk hydroxylering katalyseras av CYP2D6 som uppvisar genetisk polymorfism. Den orala biotillgängligheten av nebivolol är i genomsnitt 12% hos snabba metaboliserare och närmast fullständig hos långsamma metaboliserare. Vid steady-state och vid samma dos är maximala plasmakoncentrationen av oförändrat nebivolol c:a 23 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare. När summan av oförändrat nebivolol och aktiva metaboliter beaktas skiljer sig plasmakoncentrationerna med en faktor 1,3 till 1,4. Beroende på skillnaderna i metabolismhastighet skall Hypoloc alltid doseras efter patientens individuella behov. Långsamma metaboliserare kan behöva lägre doser.

Snabba metaboliserare har en genomsnittlig halveringstid för elimination av nebivolol på tio timmar. Hos långsamma metaboliserare är halveringstiden 3-5 gånger längre. Snabba metaboliserare har något högre plasmanivåer av RSSS-enantiomeren än av SRRR-enantiomeren. Hos långsamma metaboliserare är denna skillnad större. Snabba metaboliserare har en genomsnittlig halveringstid för elimination av båda enantiomerernas hydroximetaboliter på 24 timmar. Hos långsamma metaboliserare är halveringstiden ungefär dubbelt så lång.

Jämviktskoncentrationer i plasma uppnås hos de flesta (snabba metaboliserare) inom ett dygn för nebivolol och inom några få dygn för hydroximetaboliterna. Plasmanivåerna är proportionella till dosen mellan 1 och 30 mg. Nebivolols farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av ålder.

Nebivolols båda enantiomerer binds framförallt till albumin i plasma. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 98,1% för SRRR-nebivolol och 97,9% för RSSS-nebivolol.

En vecka efter administrering har 38% av dosen utsöndrats i urinen och 48% i faeces. Utsöndringen av oförändrad substans är mindre än 0,5% av tillförd dos.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende gentoxicitet, reproduktionseffekter, effekter på utveckling och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Biverkningar på reproduktionsfunktionen observerades endast vid höga doser, långt över den maximala rekommenderade dosen till människa (se avsnitt 4.6).

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E433), hypromellos (E464), laktosmonohydrat, majsstärkelse, kroskarmellosnatrium (E468), mikrokristallin cellulosa (E460), kiseldioxid kolloidal vattenfri (E551), magnesiumstearat (E572).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning (PVC/aluminiumfolie).

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 500 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Menarini International Operations Luxembourg s.a.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

17443

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 20.1.2003

Datum för senaste förnyat godkännande: 7.8.2006

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2.12.2021