

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nebivolol Accord 5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5,45 mg nebivololihydrokloridia vastaten 5 mg nebivololia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 192 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreä, valkoinen, kupera, halkaisija noin 9 mm, ristijakourteinen tabletti (snap-tab ristijakouurre).  
Toisella puolella merkintä 'NE3' ja toinen puoli on tasainen.  
Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hypertensio

Essentiellin hypertension hoito.

#### Krooninen sydämen vajaatoiminta

Vakaan lievän ja keskivaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito tavanomaisten hoitomuotojen lisäksi iäkkäillä > 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 nebivololia yhdessä hydroklooritiatsidin 12,5–25 mg kanssa.

#### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

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

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Nebivololin käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole riittävästi tietoa, minkä vuoksi neivololin 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 käytöstä yli 75-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä, tulisi tällöin noudattaa varovaisuutta ja tarkkailla näiden potilaiden tilaa huolellisesti.

### *Pediatriset potilaat*

Nebivololin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden 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 neivololi-hoidon aloittamista.

Annosta suurennetaan hoidon alussa seuraavin vaihein 1-2 viikon välein potilaan sietokyvyn mukaan: 1,25 mg neivololia, jonka jälkeen annetaan 2,5 mg neivololia kerran vuorokaudessa, sitten 5 mg kerran vuorokaudessa ja sitten 10 mg kerran vuorokaudessa. Suurin suositeltava annos on 10 mg neivololia 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 neivololin 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 neivololilla 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 kreatiiniini  $\geq 250$  mikromol/l) hoidosta tällä lääkkeellä ei ole kokemusta. Siksi neivololin antaminen näille potilaille ei ole suositeltavaa.

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

Nebivololin 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 inotrooppista i.v.-hoitoa.
- Lisäksi, kuten muidenkin beetasalpaajien, nebivololin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:
  - Sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinus-eteiskatkos,
  - 2. tai 3. asteen sydänkatkos (ilman sydämentahdistinta)
  - 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 kohta 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 sydänkatkos, 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 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. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

### ***Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:***

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat yleensä beetasalpaajia.

#### Yhdistelmät, joita ei suositella:

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

*Verapamiilin ja diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammio-johtumiseen. I.v.-verapamiilin antaminen potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa, saattaa aiheuttaa rajun verenpaineen laskun ja eteis-kammio-ohituksen (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 minuuttivolyymia, 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 nebivololia.*

*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 sydänpysähdysvaara).*

#### **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 nebivololi 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 beeta1-selektiivistä adrenoseptorin estäjää. Nebivololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Jos neivololihoito katsotaan tarpeelliseksi, istukan läpivirtausta 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 3 päivän kuluessa.

### Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että neivololi erittyy eläinten rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö ihmisen rintamaitoon. Useimmat beetasalpaajat, etenkin lipofiiliset yhdisteet kuten neivololi ja sen aktiiviset metaboliitit, siirtyvät rintamaitoon, vaikkakin vaihtelevassa määrin. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi neivololihoiton 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Farmakodynaamisten tutkimusten perusteella neivololi 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	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		painajaiset; masennus		
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus,		pyörtyminen	

	tuntoharha			
Silmät		Näön hämärtyminen		
Sydän		Sydämen harvallyöntisyys, sydämen vajaatoiminta, hidastunut eteiskammiojohtuminen/ eteiskammiokatkos		
Verisuonisto		hypotensio katkokävely (sen pieneneminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	bronkospasmi		
Ruuansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi, ripuli	ruuansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset		kutina, punoittava ihottuma	Proriaasin pieneneminen	urtikaria
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys, 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 toksisuus.

#### Krooninen sydämen vajaatoiminta

Lääkkeen käytön aiheuttamista haittavaikutuksista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla on saatu tietoa yhdestä plasebo-kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana 1067 neivololia saavaa potilasta ja 1061 plaseboa saavaa. Tässä tutkimuksessa 449 neivololipotilasta (42,1 %) ilmoitti vähintään yhden mahdollisesti lääkkeeseen liittyvän haittavaikutuksen, kun vastaava luku plasebopotilailla oli 334 (31,5 %). Useimmin neivololipotilaat 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 neivololipotilaista ja 5,2 %:lla plasebopotilaista.
- Posturaalista hypotoniaa ilmeni 2,1 %:lla neivololipotilaista ja 1,0 %:lla plasebopotilaista.
- Lääkeintoleranssia ilmeni 1,6 %:lla neivololipotilaista ja 0,8 %:lla plasebopotilaista.
- I asteen eteis-kammiokatkosta ilmeni 1,4 %:lla neivololipotilaista ja 0,9 %:lla plasebopotilaista .
- Alaraajojen turvotusta ilmeni 1,0 % neivololipotilaista 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

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Nebivololin yliannostuksesta ei ole tietoja.

### *Oireet*

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

### *Hoito*

Yliannostus- tai yliherkkyystapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja hoidettava tehoosastolla. Verensokeriarvoja tulee seurata. Suolistossa jäljellä olevan lääkkeen imeytymistä voidaan estää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja ulostuslääkettä. Respiraattorihoito saattaa olla tarpeen. Bradykardia tai laaja-alaiset vagusreaktiot tulee hoitaa atropiinilla tai metyyliatropiinilla. Hypotensio ja shokki tulee hoitaa antamalla plasmää/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 beeta1-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 iskuilavuuden 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 pääte piste) takia suhteellisen riskin pienenemisen ollessa 14 % (absoluuttinen vähentyminen 4,2 %). Tämä riskin pieneneminen ilmeni 6 kuukauden hoidon jälkeen ja säilyi koko hoitoajan (hoidon keskimääräinen kesto 18 kuukautta). Nebivololin vaikutus oli riippumaton tutkimusväestön iästä, sukupuolesta ja vasemman kammion ejektiofraktiosta. Lääkkeestä saatu hyöty kaiken kuolleisuuden osalta ei ollut tilastollisesti merkitsevä plaseboon verrattuna (absoluuttinen vähentyminen 2,3 %).

Äkillisten kuolemantapausten todettiin vähentyneen nebivololia saaneilla potilailla (4,1 % vs 6,6 %, suhteellinen vähentyminen 38 %).

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

Nopeilla metaboloijilla nebivololin enantiomeerien eliminoitumisen puoliintumisajat ovat keskimäärin 10 tuntia. Hitailla metaboloijilla ne ovat 3-5 kertaa pidemmät. Nopeilla metaboloijilla RSSS-enantiomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hieman korkeammat kuin SRRR-enantiomeerin pitoisuudet. Hitailla metaboloijilla tämä ero on suurempi. Molempien enantiomeerien eliminaation puoliintumisajat ovat keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla, ja noin kaksinkertaiset hitailla metaboloijilla.

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

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

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisissa genotoksisuus-, lisääntymis-, 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**

Kolloidinen hydratoitu piiidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Makrogoli (E1521)

Laktoosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas PVC/PE/PVdC ultrasafe alumiiniläpipainopakkaus ja PVC/PVDC alumiiniläpipainopakkaukset, pakkauskoot 14, 28, 30, 100 tablettia.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

38202

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.09.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nebivolol Accord 5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5,45 mg nebivololhydroklorid, motsvarande 5 mg nebivolol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 192 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Runda, vita konvexa tabletter cirka 9 mm i diameter med en krysskåra (snap-tab krysskåra), på den ena sidan, , märkta med ”NE3” på den andra sidan.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni.

#### Kronisk hjärtsvikt

Behandling av stabil mild till måttlig kronisk hjärtsvikt som tillägg 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 4 veckor.

#### *Kombination med andra antihypertensiva läkemedel*

Beta-receptorblockerare kan ges som monoterapi eller samtidigt med andra antihypertensiva läkemedel. Hittills har en förstärkt antihypertensiv effekt iakttagits endast när nebivolol 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*

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

#### *Äldre*

Hos patienter över 65 år är den rekommenderade startdosen 2,5 mg dagligen. Vid behov kan den dagliga dosen ökas till 5 mg. Med tanke på att erfarenheten från behandling av patienter över 75 år är begränsad ska försiktighet iaktas och dessa patienter kontrolleras noggrant.

#### *Pediatrisk population*

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

#### Kronisk hjärtsvikt

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 sex 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 nebivolol 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 varje dosökning 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 blodtryck, hjärtfrekvens, ledningsrubbingar, tecken på försämring av hjärtsvikt) förblir stabil.

Biverkningar kan hindra att alla patienter behandlas med rekommenderad maximaldos. Om nödvändigt kan uppnådd dos gradvis reduceras och reintroduceras om tillämpligt.

Vid eventuell försämrad hjärtsvikt eller intolerans under titreringsfasen rekommenderas att först reducera nebivololdosen eller, om nödvändigt, omedelbart sätta ut nebivolol (vid svår hypotoni, försämrad hjärtsvikt med akut lungödem, kardiogen chock, symtomatisk bradykardi eller AV-block).

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nebivolol är vanligen en långtidsbehandling.

Abrupt utsättning av nebivolol rekommenderas inte då detta kan leda till övergående försämring av hjärtsvikten. Om utsättning är nödvändig bör dosen gradvis reduceras varje vecka 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.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för nebivolol hos barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

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, kardiogen chock eller episoder med dekompenenserad hjärtsvikt som kräver intravenös inotrop behandling.

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

- sjuk sinusknuta-syndrom, inklusive SA-block
- Hjärtblock av grad II och III (utan pacemaker)
- anamnes på bronkialsjuka och bronkial astma
- obehandlat feokromocytom
- metabolisk acidosis
- bradykardi (puls < 60 slag/min innan behandlingsstart)
- hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- svåra perifera cirkulationsrubbingar.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Se även avsnitt 4.8 Biverkningar.

Följande varningar och försiktighet gäller generellt för beta-receptorblockerare.

### *Anestesi*

Fortsatt behandling med beta-receptorblockerare minskar risken för arytmier under induktion och intubering. Om beta-receptorblockad ska avbrytas inför ett kirurgiskt ingrepp ska medlet sättas ut minst 24 timmar i förväg.

Försiktighet ska iakttas i samband med vissa anestetika som orsakar dysfunktion hos hjärtmuskeln. Patienten kan skyddas mot vagala reaktioner genom intravenös administrering av atropin.

### *Hjärta-kärl*

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

Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom ska behandling med beta-receptorblockerare sättas ut gradvis, dvs. under 1-2 veckor. Vid behov ska ersättningsterapi sättas in samtidigt, för att undvika exacerbation av angina pectoris.

Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi: om pulsen sjunker till under 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 hjärtblock av grad I, eftersom betablockerare har negativ effekt på överledningstiden.
- Patienter med Prinzmetals angina, på grund av okompenserad alfareceptormedierad vasokonstriktion i kranskärlen; beta-receptorblockerare kan öka antalet och durationen av anginaattacker.

En kombination av nebivolol och kalciumantagonister av typen verapamil och diltiazem, klass I-antiarytmika eller centralt verkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, mer information finns i avsnitt 4.5.

#### *Metabolism/endokrinologi*

Nebivolol påverkar inte glukosnivån hos diabetespatienter. Försiktighet bör dock iaktas när medlet ges till diabetespatienter, eftersom nebivolol kan dölja vissa symtom på hypoglykemi (takykardi, palpitationer).

Beta-receptorblockerare kan dölja takykardisymtom vid hypertyreos. Abrupt utsättning kan intensifiera symtomen.

#### *Andningsvägar*

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

#### *Övrigt*

Patienter med tidigare psoriasis bör endast ta beta-receptorblockerare 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 administrerings sätt se avsnitt 4.2. Abrupt utsättning av behandlingen bör inte ske såvida det inte är klart indicerat. Mer information finns 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### ***Farmakodynamiska interaktioner:***

Följande interaktioner gäller för beta-receptorblockerare generellt.

#### Kombinationer som inte rekommenderas:

*Klass I-antiarytmika (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 påverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös administrering av verapamil hos patienter som behandlas med beta-receptorblockerare kan medföra uttalad hypotoni och atrioventrikulärt block (se avsnitt 4.4).

*Centralt verkande antihypertensiva läkemedel (klonidin, guanfacin, moxonidin, metyldopa, rilmenidin):* Samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försämra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatikustonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation) (se avsnitt 4.4). Abrupt utsättning, speciellt innan utsättning av betareceptorblockerare, kan öka risken för rekyllhypertoni.

### Kombinationer som ska användas med försiktighet

*Klass III-antiarytmika (amiodaron):* Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

*Anestetika – flyktiga, halogenerade:* Samtidig användning av beta-receptorblockerare och anestetika kan försvaga refleks-takykardi och öka risken för blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4). Som en generell regel gäller att abrupt utsättning av behandling med beta-receptorblockerare ska undvikas. Narkosläkaren ska informeras om att patienten står på nebivolol.

*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 läkemedel ökar sannolikt blodtrycksfallet och dosen med antihypertensiva läkemedel bör således justeras därefter.

### Kombinationer som ska beaktas

*Digitalisglykosider:* Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden. Kliniska studier med nebivolol har inte visat 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 hypotoni 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 antihypertensiva effekt.

*Sympatomimetika:* Samtidig användning kan motverka effekten av beta-adrenerga antagonister. Betaadrenerga medel kan leda till renodlad alfaadrenerg aktivitet av sympatomimetika med både alfa- och betaadrenerga effekter (risk för hypertoni, 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, leda till ökade plasmanivåer av nebivolol med en ökad risk för uttalad bradykardi och biverkningar som följd. Samtidig administrering av cimetidin ökade plasmanivåerna av nebivolol, utan att förändra den kliniska effekten. Samtidig administrering av ranitidin påverkade inte nebivolols farmakokinetiska egenskaper. Om nebivolol tas med en måltid och antacida intas mellan måltider kan båda läkemedlen förskrivas samtidigt.

En kombination av nebivolol och nikardipin ledde till 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, intrauterint dödsfall, missfall eller för tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppkomma hos fostret och hos nyfödda barn. Om behandling med beta-adrenoceptorblockerare är nödvändigt är beta<sub>1</sub>-selektiva



adrenoceptorblockerare att föredra.

Nebivolol ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om behandling med neбиволol anses nödvändigt ska uteroplacentalt blodflöde och fostertillväxt övervakas. Vid skadliga effekter på graviditet eller fostertillväxt bör alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska övervaka noggrant. Symtom på hypoglykemi och bradykardi förväntas generellt inom de första 3 dagarna.

#### Amning

Djurstudier har visat att neбиволol utsöndras i bröstmjölk. Det är inte fastställt huruvida neбиволol utsöndras i bröstmjölk hos människa. De flesta beta-receptorblockerare, särskilt lipofila substanser som neбиволol och dess aktiva metaboliter, passerar över i bröstmjölk om än i varierande omfattning. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Mödrar som får neбиволol 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 neбиволol inte påverkar den psykomotoriska funktionen. Vid bilkörning eller arbete med maskiner bör patienten beakta att yrsel och trötthet kan uppkomma i enskilda fall.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar anges separat för hypertoni och kronisk hjärtsvikt på grund av olikheter i den underliggande sjukdomen.

#### Hypertoni

Rapporterade biverkningar, vilka i de flesta fall är lätta till måttliga, är visa i tabellen nedan per organsystem och efter frekvens:

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , < 1/100)	Mycket sällsynta (< 1/10 000 )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Angioneurotisk t ödem, överkänslighet
Psykiska störningar		Mardrömmar, depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, parestesi		Synkope	
Ögon		Synnedstättning		
Hjärtat		Bradykardi, hjärtsvikt, långsam AV-överledning/AV-bloc k		
Blodkärl		Hypotoni, (ökning av) claudicatio intermittens		
Andningsvägar,	Dyspné	Bronkospasm		

bröstkorg och mediastinum				
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 administreringsstället	Trötthet, ödem			

Följande biverkningar har också rapporterats med vissa beta-receptorblockerare: hallucinationer, psykos, förvirring, kalla/cyanotiska extremiteter, Raynaudsfenomen, torra ögon, okulomukokutan toxicitet av praktololtyp.

#### Kronisk hjärtsvikt

Biverkningsdata från patienter med kronisk hjärtsvikt från en placebokontrollerad klinisk studie med 1 067 patienter som fick nebivolol och 1 061 patienter som fick placebo finns tillgängliga. I denna studie rapporterades biverkningar med åtminstone möjliga orsakssamband hos 449 nebivololpatienter (42,1 %) jämfört med 334 placebopatients (31,5 %). De vanligaste rapporterade biverkningar hos nebivololpatienter var bradykardi och yrsel som båda uppkom hos ungefär 11 % av patienterna. Motsvarande frekvenser hos placebopatients var ungefär 2 % respektive 7 %.

Följande incidenter rapporterades som biverkningar (som åtminstone möjligen var läkemedelsrelaterade) och anses speciellt relevanta vid behandling av kronisk hjärtsvikt:

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

#### **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 via:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Inga data finns tillgängliga om överdosering med nebivolol.

*Symtom*

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

### *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 µg/minut, eller dobutamin i startdos om 2,5 µg/minut, till dess önskad effekt uppnås. I svårbehandlade fall kan isoprenalin kombineras med dopamin. Om inte heller detta ger önskad effekt kan intravenös administrering av 50-100 µg/kg intravenöst glukagon övervägas. Injektionen bör upprepas inom en timme, om så krävs, och vid behov åtföljas av intravenös infusion av glukagon 70 µg/kg per timme. I extremt behandlingsresistenta fall av bradykardi kan en pacemaker läggas in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

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

- Det är en kompetitiv och selektiv beta-receptorblockerare. Denna effekt tillskrivs SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
- Det 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 antihypertensiva effekten består vid kronisk behandling.

Nebivolol uppvisar ingen alfaadrenerg 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 var begränsad på grund av ökad slagvolym. Den kliniska relevansen av dessa skillnader i haemodynamik mellan nebivolol och andra beta1--receptorblockerare är inte fastställd.

Hos hypertensiva patienter ökar nebivolol den NO-medierade vaskulära responsen på acetylkolin, vilken är nedsatt hos patienter med vaskulär endotel-dysfunktion.

I en placebokontrollerad mortalitets-morbiditetsstudie i vilken 2 128 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 endpoint 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 mortalitet oavsett orsak uppnådde inte statistisk signifikans jämfört med placebo (absolut reduktion: 2,3 %).

En minskning av 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 på erektil funktion.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Båda enantiomererna av nebivolol absorberas snabbt efter peroral tillförelse. Absorptionen av nebivolol påverkas inte av föda, varför nebivolol kan ges både 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 metabolisörer och närmast fullständig hos långsamma metabolisörer. Vid steady-state och vid samma dos är maximala plasmakoncentrationen av oförändrat nebivolol cirka 23 gånger högre hos långsamma metabolisörer jämfört med snabba metabolisörer.

Vid beaktande av oförändrat nebivolol och aktiva metaboliter är skillnaden i maximala plasmakoncentrationer 1,3 till 1,4-faldig. På grund av skillnaderna i metabolismhastighet ska nebivolol alltid doseras efter patientens individuella behov. Långsamma metabolisörer kan behöva lägre doser. Snabba metabolisörer har en genomsnittlig elimineringshalveringstid av nebivololenantiomererna på 10 timmar. Hos långsamma metabolisörer är halveringstiden 3-5 gånger längre. Snabba metabolisörer har något högre plasmanivåer av RSSS-enantiomeren än av SRRR-enantiomeren. Hos långsamma metabolisörer är denna skillnad större. Snabba metabolisörer har en genomsnittlig halveringstid för elimination av båda enantiomerernas hydroximetaboliter på 24 timmar. Hos långsamma metabolisörer är halveringstiden ungefär dubbelt så lång.

Jämviktskoncentrationer i plasma uppnås hos de flesta (snabba metabolisörer) inom ett dygn för nebivolol och inom några få dygn för hydroximetaboliterna.

Plasmakoncentrationerna är dosproportionella och mellan 1 och 30 mg. Nebivolols farmakokinetiska egenskaper påverkas inte av ålder.

Nebivolols båda enantiomerer binder framför allt 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 i urin av oförändrad substans är mindre än 0,5 % av dosen.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende gentoxicitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet 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

Kiseldioxid kolloidal hydratiserad (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Makrogol (E1521)

Laktos

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Transparent PVC/PE/PVdC ultrasäkert aluminiumblister och PVC/PVDC-aluminiumblister med 14, 28, 30, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

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

38202

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

Datum för det första godkännandet: 30.09.2022

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

09.11.2023