

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Krka 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5,45 mg nebivolol hydrochloride, overeenkomend met 5 mg nebivolol.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 141,84 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn witte tot gebroken witte, cirkelvormige, biconvexe, niet-omhulde tabletten met de inscriptie '5' aan de ene kant en breukstreep aan de andere kant. Diameter: 9 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Chronisch hartfalen (CHF)

Behandeling van stabiel mild en matig chronisch hartfalen, als aanvulling op standaardbehandelingen bij patiënten ≥ 70 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Volwassenen

De dosis bedraagt 5 mg (1 tablet) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde moment van de dag. Het antihypertensieve effect wordt duidelijk na 1 à 2 weken behandeling. Soms wordt het optimale effect pas na 4 weken bereikt.

Combinatie met andere antihypertensiva

Bètablokkers kunnen in monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt. Tot op heden werd een bijkomend antihypertensief effect waargenomen enkel bij combinatie van nebivolol met 12,5 à 25 mg hydrochloorthiazide.

Patiënten met nierinsufficiëntie

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 2 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 5 mg per dag.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens in patiënten met leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie. Daarom is nebivolol gecontra-indiceerd in deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Oudere personen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig, kan de dosis worden verhoogd tot 5 mg per dag. Omdat ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar echter beperkt is, is waakzaamheid geboden en dienen deze patiënten nauwlettend te worden opgevolgd.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Chronisch hartfalen (CHF)

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen moet met een geleidelijke dosisverhoging worden begonnen totdat de optimale onderhoudsdosis voor de betreffende patiënt is bereikt.

Patiënten dienen stabiel chronisch hartfalen te hebben gedurende de laatste zes weken zonder acuut falen. Aanbevolen wordt dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die met cardiovasculaire geneesmiddelen inclusief diuretica en/of digoxine en/of ACE remmers en/of angiotensine II-antagonisten worden behandeld, dient de dosering van deze middelen tijdens de laatste twee weken vóór het begin van de behandeling met nebivolol te zijn gestabiliseerd.

De dosisverhoging in het begin moet stapsgewijs met intervallen van 1 à 2 weken worden uitgevoerd, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt: 1,25 mg nebivolol wordt verhoogd tot eenmaal daags 2,5 mg nebivolol, vervolgens tot eenmaal daags 5 mg en vervolgens tot eenmaal daags 10 mg.

De maximaal aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg nebivolol (2 tabletten).

Het begin van de behandeling en iedere dosisverhoging moeten onder toezicht van een ervaren arts gebeuren gedurende een periode van ten minste 2 uur, om zeker te zijn dat de klinische status van de patiënt stabiel blijft (met name wat betreft bloeddruk, hartfrequentie, geleidingsstoornissen, tekenen van verergering van hartfalen).

Het optreden van bijwerkingen kan beletten dat alle patiënten met de maximaal aanbevolen dosis worden behandeld. Indien nodig, kan de bereikte dosis stap-voor-stap worden verlaagd en opnieuw worden ingesteld op de aangewezen manier.

In geval van verergering van hartfalen of intolerantie tijdens de titratiefase, wordt aanbevolen de dosis nebivolol eerst te verlagen, of het gebruik zo nodig onmiddellijk te staken (in geval van ernstige hypotensie, verergering van het hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is doorgaans een langetermijnbehandeling.

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aanbevolen wordt de behandeling met nebivolol niet plotseling te stoppen, omdat dit tot voorbijgaande verergering van het hartfalen zou kunnen leiden. Als beëindiging van de behandeling noodzakelijk is, moet de dosis geleidelijk wekelijks worden gehalveerd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij milde tot matige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig, aangezien de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$). Daarom wordt het gebruik van nebivolol bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is toediening van nebivolol bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Oudere personen

Dosisaanpassing is niet nodig, aangezien de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Stoornissen van de leverfunctie of leverinsufficiëntie.

Acuut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie bij hartfalen waarbij iv inotrope behandeling noodzakelijk is.

Bovendien is nebivolol, net als andere bètablokkers, gecontra-indiceerd bij:

- "sick sinus"-syndroom, inclusief sino-atriaal blok
- tweede- en derdegraad hartblok (zonder pacemaker)
- voorgeschiedenis van bronchospasme en astma bronchiale
- onbehandeld feochromocytoom
- metabole acidose
- bradycardie (hartfrequentie lager dan 60 slagen/minuut vóór het begin van de behandeling)
- hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg)
- ernstige perifere circulatiestoornissen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zie ook rubriek 4.8.

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De volgende waarschuwingen en voorzorgen gelden voor bèta-adrenerge antagonist in het algemeen.

Anesthetica

Voortzetting van bètablokkade reduceert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als bètablokkade onderbroken wordt als voorbereiding op een heelkundige ingreep, dan moet de behandeling met de bèta-adrenerge antagonist minstens 24 uur van tevoren worden stopgezet.

De nodige voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van bepaalde anesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan tegen vagale reacties worden beschermd door intraveneuze toediening van atropine.

Cardiovasculair

Als algemene regel geldt dat bèta-adrenerge antagonist niet mogen worden gebruikt bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen, tenzij hun toestand is gestabiliseerd.

Bij patiënten met een ischemische hartziekte moet de behandeling met een bèta-adrenerge antagonist geleidelijk worden afgebouwd over een periode van 1 à 2 weken. Indien nodig moet tegelijkertijd een substitutietherapie worden gestart om een mogelijke verergering van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonist kunnen bradycardie veroorzaken. Als de polsfrequentie in rust tot minder dan 50 à 55 slagen per minuut daalt en/of de patiënt symptomen ervaart die wijzen op bradycardie, dan moet de dosis worden verlaagd.

Bèta-adrenerge antagonist moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt:

- bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (Raynaud-fenomeen of ziekte van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat die stoornissen kunnen verergeren
- bij patiënten met een eerstegraads hartblok, omdat bètablokkers een negatief effect hebben op de geleidingssnelheid
- bij patiënten met Prinzmetal-angina ten gevolge van ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagaders die gemedieerd wordt door de alfareceptor: bèta-adrenerge antagonist kunnen de frequentie en de duur van de angina-aanvallen doen stijgen.

Combinatie van nebivolol met calciumkanaalantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met anti-aritmica van klasse I, en met centraal werkende antihypertensiva, wordt doorgaans afgeraden. Zie voor details rubriek 4.5.

Metabool/Endocrinologisch

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegels bij de diabetespatiënt. Toch is bij diabetespatiënten de nodige voorzichtigheid vereist, omdat nebivolol bepaalde symptomen van hypoglycemie (tachycardie, palpitations) kan maskeren. Bètablokkers kunnen het risico op ernstige hypoglycemie verder verhogen bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten. Diabetespatiënten moet worden geadviseerd om hun bloedglucosewaarden zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Bèta-adrenerge blokkers kunnen tachycardie maskeren bij hyperthyroïdie. Plots staken van de behandeling kan de symptomen verergeren.

Respiratoir

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen moeten bèta-adrenerge antagonist met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, omdat de luchtwegvernauwing kan toenemen.

Andere

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 5 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bèta-adrenerge antagonisten alleen na grondige afweging gebruiken.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen.

Bij het begin van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is regelmatige controle vereist. Zie voor de dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. De behandeling mag niet plotseling worden gestopt, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is. Zie voor meer informatie rubriek 4.2.

Nebivolol Krka bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

De volgende interacties gelden voor bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Niet aanbevolen combinaties

Anti-aritmica van klasse I (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon): mogelijke potentiëring van het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd en mogelijke toename van het negatief inotrope effect (zie rubriek 4.4).

Calciumkanaalantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die met bètablokkers worden behandeld kan tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok leiden (zie rubriek 4.4).

Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). De kans op ‘rebound hypertensie’ kan toenemen als een behandeling plotseling wordt afgebroken, vooral indien voorafgaand aan het stoppen van de bètablokker.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

Anti-aritmica van klasse III (amiodaron): mogelijke potentiëring van het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd.

Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica: simultaan gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico op hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen geldt dat plotseling stoppen van bètablokkerbehandeling moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht als de patiënt nebivolol gebruikt.

Insuline en orale antidiabetica: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de bloedglucose-spiegel, kan simultane toediening bepaalde symptomen van hypoglycemie (palpaties, tachycardie) maskeren. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonyleureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Baclofen (antispasmodisch geneesmiddel), amifostine (antineoplastisch hulpmiddel): gelijktijdig gebruik met antihypertensiva zal waarschijnlijk de daling in bloeddruk doen toenemen; daarom moet de dosis van de antihypertensieve medicatie naargelang de behoefte worden aangepast.

Combinaties waar rekening mee gehouden moet worden

Digitalisglycosiden: simultane toediening kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen. In klinische studies met nebivolol zijn geen klinische aanwijzingen voor een interactie gezien. Nebivolol heeft geen invloed op de kinetiek van digoxine.

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): simultane toediening kan de kans op hypotensie vergroten, en een verhoogde kans op een verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet uitgesloten worden.

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische, barbituraten en fenothiazinen): simultane toediening kan het hypotensieve effect van de bètablokkers versterken (additief effect).

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs): geen effect op het bloeddrukverlagend effect van nebivolol.

Sympathicomimetica: simultane toediening kan het effect van bèta-adrenerge antagonisten tegengaan. Bèta-adrenerge middelen kunnen tot ongeopponeerde alfa-adrenerge activiteit leiden van sympathicomimetica met alfa- en bèta-adrenerge effecten (risico op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Farmacokinetische interacties:

Aangezien nebivolol gemetaboliseerd wordt via het isoenzym CYP2D6, kan gelijktijdige toediening van stoffen die dit enzym remmen, zoals paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine, tot verhoogde plasmaspiegels van nebivolol leiden en daarmee tot een verhoogde kans op excessieve bradycardie en bijwerkingen.

Simultane toediening van cimetidine deed de plasmaspiegel van nebivolol stijgen, zonder het klinische effect te beïnvloeden. Simultane toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Op voorwaarde dat nebivolol tijdens de maaltijd en een antacidum tussen de maaltijden door worden ingenomen, bestaat er geen bezwaar tegen het gelijktijdig voorschrijven van beide middelen.

Simultane toediening van nebivolol en nicardipine deed de plasmaspiegel van beide producten licht stijgen, maar dit had geen invloed op het klinische effect. Simultane toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide heeft geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamie van warfarine.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nebivolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. In het algemeen verminderen bètablokkers de placentaire perfusie, hetgeen kan leiden tot groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Voorts kunnen er bijwerkingen (met name hypoglycemie en bradycardie) bij de foetus en de pasgeborene optreden. Indien behandeling met bètablokkers noodzakelijk is, moet bij voorkeur voor een bèta 1-selectieve blokker worden gekozen.

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 7 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Nebivolol dient uitsluitend tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien werkelijk noodzakelijk. Als gebruik van nebigvolol noodzakelijk wordt geacht, moeten de doorbloeding van de uterus en de placenta en de groei van de foetus met zorg worden gecontroleerd. Een alternatieve behandeling moet worden overwogen als er schadelijke effecten op zwangerschap en de foetus zijn. De pasgeborene moet zorgvuldig worden gecontroleerd. Symptomen van hypoglycemie en bradycardie zijn in het algemeen binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Borstvoeding

In dierproeven is gebleken dat nebigvolol wordt uitgescheiden in de melk. Of dit geneesmiddel in humane moedermelk wordt uitgescheiden is niet bekend. De meeste bètablokkers, vooral lipofiele stoffen als nebigvolol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel de precieze hoeveelheid kan variëren. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Daarom mogen moeders die nebigvolol nemen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Nebivolol had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten, behalve bij doseringen die enkele malen hoger waren dan de aanbevolen maximale dosis voor de mens, toen werden schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij ratten en muizen waargenomen. Het effect van nebigvolol op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Uit de farmacodynamische studies is gebleken dat nebigvolol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van duizeligheid en vermoeidheid die zich incidenteel kunnen voordoen.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen voor hypertensie en CHF zijn, gezien de verschillen in de onderliggende aandoeningen, apart vermeld.

Hypertensie

De gemelde bijwerkingen, die in de meeste gevallen mild tot matig van aard zijn, zijn in de onderstaande tabel aangegeven, geclassificeerd naar orgaansysteem en gerangschikt naar frequentie:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende bijwerkingen zijn ook met enkele bèta-adrenerge antagonisten gemeld: hallucinaties, psychosen, verwarring, koude/cyanotische extremiteiten, Raynaud-fenomeen, droge ogen en oculo-mucocutane toxiciteit van het type practolol.

	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries,		
PI_Text089849 2	- Updated:		Page 8 of 13	

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		depressie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		beperkt zicht		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV geleiding/AV blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (stijging van) periodieke claudicatio		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspnee	bronchospasmen		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemateuze uitslag	verergerde psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplaats	vermoeidheid, oedeem			

Chronisch hartfalen

Uit een placebo-gecontroleerde klinische studie met 1067 patiënten die nebivolol en 1061 patiënten die placebo kregen, zijn gegevens over bijwerkingen bij patiënten met chronisch hartfalen bekend. In deze studie meldde in totaal 449 nebivololpatiënten (42,1%) bijwerkingen met ten minste een mogelijk causaal verband, vergeleken met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gemelde bijwerkingen door nebivololpatiënten waren bradycardie en duizeligheid, beide bij ongeveer 11% van de patiënten. De overeenkomstige frequenties bij placebopatiënten waren respectievelijk ongeveer 2% en 7%.

De volgende incidenten werden gemeld voor bijwerkingen (in elk geval mogelijk geneesmiddel-gerelateerd) die met name bij de behandeling van chronisch hartfalen van belang kunnen zijn:

- Verergering van hartfalen deed zich voor bij 5,8% van de nebivololpatiënten vergeleken met 5,2% van de placebopatiënten.
- Orthostatische hypotensie werd gemeld bij 2,1% van de nebivololpatiënten vergeleken met 1,0% van de placebopatiënten.
- Geneesmiddelintolerantie deed zich voor bij 1,6% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,8% van de placebopatiënten.
- Eerstegraads atrioventriculair blok deed zich voor bij 1,4% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,9% van de placebopatiënten.
- Oedeem in de benen werd gemeld bij 1,0% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,2% van de placebopatiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 9 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

Symptomen

Symptomen van overdosering van bètablokkers zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute hartinsufficiëntie.

Behandeling

In geval van overdosering of overgevoeligheid moet de patiënt onder strikt toezicht worden gehouden en op de intensive care afdeling worden behandeld. De bloedsuikerspiegel moet worden gecontroleerd. Absorptie van geneesmiddelenresten die zich nog in het gastro-intestinale kanaal bevinden, kan worden voorkomen door een maagspoeling uit te voeren en geactiveerde kool en een laxans toe te dienen. Kunstmatige beademing kan nodig zijn. Bradycardie of overmatige vagale reacties moeten worden behandeld door toediening van atropine of methylatropine. Hypotensie en shock moeten met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen worden behandeld. Het bètablokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, in een startdosis van ongeveer 5 µg/min, of van dobutamine, in een startdosis van 2,5 µg/min, tot het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline met dopamine worden gecombineerd. Als dat niet het beoogde effect oplevert, kan intraveneuze toediening van glucagon in een dosis van 50 à 100 µg/kg worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en, indien vereist, worden gevolgd door intraveneuze infusie van glucagon aan 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokker

ATC code: C07AB12

Werkingsmechanisme

Nebivolol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren, SRRR-nebivolol (of d-nebivolol) en RSSS-nebivolol (of l-nebivolol). Het combineert twee farmacologische activiteiten:

- het is een competitieve en selectieve bètareceptorantagonist: dit effect wordt toegeschreven aan de SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer).
- het heeft licht vaatverwijdende eigenschappen, als gevolg van een interactie met de L-arginine/stikstofmonoxidebaan.

Farmacodynamische effecten

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 10 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Enkelvoudige en herhaalde nebivolol doses verlagen de hartfrequentie en de bloeddruk bij rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensiepatiënten. Bij chronische behandeling blijft het antihypertensieve effect gehandhaafd. Bij therapeutische doses treedt geen alfa-adrenerg antagonisme op. Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensiepatiënten met nebivolol vermindert de systemische vaatweerstand. Ondanks de lagere hartfrequentie kan de vermindering van het hartminuutvolume zowel tijdens rust als bij inspanning gering blijven, als gevolg van het grotere slagvolume. De klinische relevantie van deze hemodynamische verschillen ten opzichte van andere bètareceptorantagonisten is niet geheel vastgesteld. Bij hypertensiepatiënten versterkt nebivolol de door stikstofmonoxide (NO) teweeggebrachte vaatreactie op acetylcholine (ACh), die bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel verminderd is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebogecontroleerde mortaliteit-morbiditeitsstudie bij 2128 patiënten van ≥ 70 jaar (gemiddelde leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linker ventrikel ejection fractie (gemiddelde LVEF: $36 \pm 12,3\%$, met de volgende verdeling: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen 35% en 45% bij 25% van de patiënten en LVEF hoger dan 45% bij 19% van de patiënten) die gemiddeld 20 maanden lang werden gevolgd, verlengde nebivolol, toegevoegd aan standaardbehandeling, significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor werkzaamheid), met een relatieve risicodaling van 14% (absolute daling: 4,2%). Deze risicodaling begon na 6 behandelmaanden en bleef de gehele behandelduur bestaan (gemiddelde duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linker ventrikel ejection fractie van de studiepopulatie.

Het gunstige effect op de mortaliteit, ongeacht de oorzaak was, vergeleken met placebo, niet statistisch significant (absolute daling: 2,3%). Bij de patiënten behandeld met nebivolol werd een daling van de plotselinge sterfte gezien (4,1% tegenover 6,6%, een relatieve daling van 38%).

In vitro en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit bezit. *In vitro* en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat, in farmacologische doses, nebivolol geen membraan-stabiliserende werking heeft. Nebivolol oefent bij gezonde vrijwilligers geen significant effect uit op de maximale inspanningscapaciteit of op het uithoudingsvermogen.

Beschikbare klinische gegevens bij hypertensiepatiënten hebben geen nadelige effecten van nebivolol op de erectiele functie aangetoond.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De beide nebivolol enantiomeren worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedselinname. Nebivolol kan zowel tijdens de maaltijd als tussen de maaltijden door worden ingenomen.

Biotransformatie

Nebivolol wordt intensief gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxy-metaboliëten. Het metabolisme van nebivolol verloopt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering; tevens worden glucuronides van hydroxymetaboliëten gevormd. Het metabolisme van nebivolol is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme. De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol is gemiddeld 12% bij snelle metaboliseerders en is vrijwel volledig bij langzame metaboliseerders. Bij steady-state en bij een zelfde dosis, zijn de piek plasma spiegels van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger in langzame metaboliseerders dan

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 11 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

in snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderde stof plus actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piek plasma gehalte 1,3-1,4-voudig. Omwille van het verschil in metabolisatiesnelheid, dient de dosis van nebivolol telkens aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere dosissen behoeven.

Eliminatie

In snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de nebivolol-enantiomeren ongeveer 10 uur. In langzame metaboliseerders is dat 3 à 5 maal zo lang. Bij snelle metaboliseerders zijn de bereikte plasmaspiegels van de RSSS-enantiomeer iets hoger dan die van de SRRR-enantiomeer. In langzame metaboliseerders is het verschil groter. In snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren ongeveer 24 uur en in langzame metaboliseerders ongeveer tweemaal zo lang.

De meeste patiënten (snelle metaboliseerders) bereiken een steady-state plasmaspiegel binnen de 24 uur voor nebivolol en binnen enkele dagen voor de hydroxy-metabolieten.

Binnen een gebied van 1-30 mg zijn de plasmaconcentraties proportioneel met de dosis. De farmacokinetische eigenschappen van nebivolol worden niet beïnvloed door de leeftijd.

In het plasma zijn de beide nebivololenantiomeren vooral gebonden aan albumine.

De eiwitbinding van SRRR-nebivolol en RSSS-nebivolol in het plasma bedraagt 98,1% respectievelijk 97,9%.

Eén week na de toediening is 38% van de dosis uitgescheiden via de urine en 48% via de feces.

De excretie met de urine van onveranderd nebivolol bedraagt minder dan 0,5% van de toegediende dosis.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit gebruikelijke studies naar genotoxiciteit, reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit en carcinogeniciteit, laten geen speciaal risico zien voor de mens. Nadelige effecten op de voortplantingsfunctie werden alleen waargenomen bij hoge doses, die de aanbevolen maximale dosis voor de mens met een veelvoud overschrijden (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
 Maïszetmeel
 Natriumcroscarmellose
 Hydroxypropyl methylcellulose
 Polysorbaat 80
 Microkristallijne cellulose
 Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
 Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

PI_Text089849 2	- Updated:	Page 12 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Nebivolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al)

Verpakking met 14, 28, 30, 56, 90 en 100 tabletten in een doos.

Blisterverpakking (PVC/PVDC//Al)

Verpakking met 14, 28, 30, 56, 90 en 100 tabletten in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE546524 - BE546515

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/10/2019

Datum van laatste verlenging: 04/03/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 03/2025

Datum van goedkeuring: 09/2025