

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg nebivolol (als nebivololhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 148,79 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg nebivolol (als nebivololhydrochloride) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 136,29 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 9,2 mm met de opdruk "515" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg

Lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten van 9,2 mm met de opdruk "525" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg vaste dosiscombinatie is aangewezen bij patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is bij gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg vaste dosiscombinatie is aangewezen bij patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle is bij gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 25 mg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg is aangewezen bij patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle blijkt te zijn bij gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg.

De dosering is 1 tablet (5 mg/12,5 mg) per dag, bij voorkeur op hetzelfde moment van de dag. De tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg is aangewezen bij patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle blijkt te zijn bij gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 25 mg.

De dosering is 1 tablet (5 mg/25 mg) per dag, bij voorkeur op hetzelfde moment van de dag. De tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

Ouderen

Omdat de ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar beperkt is, is waakzaamheid geboden en dienen deze patiënten nauwlettend gevolgd te worden.

Verminderde nierfunctie

Nebivolol/HCT EG mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Er zijn slechts beperkte gegevens bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of leverinsufficiëntie. Daarom is Nebivolol/HCT EG gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nebivolol/HCT EG bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamidederivaten (aangezien hydrochloorthiazide een sulfonamidederivaat is).
- Leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie.
- Anurie, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Acut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie van hartfalen waarbij intraveneuze inotrope behandeling noodzakelijk is.
- "Sick sinus"-syndroom, inclusief sino-atriaal blok.
- Tweede- en derdegraads atrioventriculair blok (zonder pacemaker).
- Bradycardie (hartfrequentie lager dan 60 slagen/minuut vóór het begin van de behandeling).
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg).
- Ernstige perifere circulatiestoornissen.
- Voorgeschiedenis van bronchospasme en asthma bronchiale.
- Onbehandeld feochromocytoom.
- Metabole acidose.
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in verband met elke monocomponent, zoals hieronder opgesomd, zijn ook van toepassing op de vaste dosiscombinatie van Nebivolol/HCT EG. (Zie ook rubriek 4.8).

Nebivolol

De volgende waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op bèta-adrenerge antagonist in het algemeen.

Anesthesie

Voortzetting van bètablokkade vermindert het risico op aritmieën tijdens inductie en intubatie. Als bètablokkade wordt onderbroken als voorbereiding op een chirurgische ingreep moet de bèta-adrenerge antagonist ten minste 24 uur van tevoren worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij 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 (CHF), tenzij hun toestand gestabiliseerd is.

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

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

Bèta-adrenerge antagonist moeten met voorzichtigheid worden gebruikt:

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

Combinatie van neбиволol met calciumkanaalantagonisten van het type verapamil en diltiazem met antiarrhythmica van klasse I en met centraal werkende antihypertensiva wordt doorgaans niet aanbevolen. Zie voor meer informatie rubriek 4.5.

Metabool/endocrinologisch

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegels bij diabetici. Toch is voorzichtigheid geboden bij diabetici aangezien neбиволol bepaalde symptomen van hypoglykemie (tachycardie, hartkloppingen) kan maskeren.

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

Respiratoir

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

Overige

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bèta-adrenerge antagonist enkel na grondige overweging gebruiken.

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

Hydrochloorthiazide

Nierinsufficiëntie

Het volledige voordeel van de thiazidediuretica kan enkel verkregen worden als de nierfunctie niet verstoord is. Bij patiënten met nieraandoeningen kunnen thiaziden azotemie bespoedigen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan deze werkzame stof tot cumulatieve effecten leiden. Als het niet-eiwitgebonden stikstofgehalte stijgt, wat betekent dat de nierfunctie progressief verslechtert, moet de behandeling zorgvuldig worden herbeoordeeld en moet stopzetting van de behandeling met het diureticum overwogen worden.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Een aanpassing van de dosis van insuline of van orale hypoglycemiserende geneesmiddelen kan nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden. Bètablokkers kunnen het risico op ernstige hypoglykemie verder verhogen bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten. Diabetespatiënten moet worden geadviseerd om hun bloedglucosewaarden zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Een toename van de cholesterol -en triglyceridenspiegels is in verband gebracht met behandeling met thiaziden. Bij bepaalde patiënten kan behandeling met thiaziden het optreden van hyperurikemie en/of jicht bespoedigen.

Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van de serumelektrolyten met gepaste tussenperioden te worden uitgevoerd.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen de vloeistof- of de elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Tekenen die wijzen op een verstoorde vloeistof- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken.

Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met een snelle diurese, patiënten die onvoldoende elektrolyten oraal innemen en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5). Patiënten met een syndroom waarbij de QT-tijd verlengd is, hetzij congenitaal, hetzij iatrogeen, hebben in het bijzonder een hoog risico in geval van hypokaliëmie. Hypokaliëmie verhoogt de cardiotoxiciteit van digitalisglycosiden en het risico op hartaritmie. Frequentere controles van de plasmaspiegels van kalium zijn aangewezen bij patiënten met risico op hypokaliëmie. Deze controle moet gestart worden in de week na het begin van de behandeling.

Bij warm weer kan een dilutionele hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten. Over het algemeen gaat het om een licht chloridetekort dat gewoonlijk niet moet worden behandeld.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en het is mogelijk dat er een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium optreedt, zonder dat er een aandoening van het calciummetabolisme bekend is. Een uitgesproken hypercalciëmie kan een signaal zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.

Het is aangetoond dat thiaziden de uitscheiding van magnesium in de urine verhogen, dit kan mogelijk leiden tot hypomagnesiëmie.

Lupus erythematosus

Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus bij gebruik van thiaziden.

Dopingtest

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven in een dopingtest.

Overige

Overgevoelighedsreacties kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma.

In zeldzame gevallen werden fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Indien fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig uv-licht wordt blootgesteld, te beschermen.

Proteïnegebonden jodium

Thiaziden kunnen de proteïnegebonden jodiumspiegels verlagen zonder tekenen van schildklierstoornissen.

Choroïdale effusie, acute myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, typisch optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De eerste behandeling bestaat eruit hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Een snelle medische of chirurgische behandeling dient mogelijk te worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle kan worden gebracht. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen o.a. Een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie omvatten.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Nebivolol/HCT EG te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Combinatie nebivolol/hydrochloorthiazide

Naast de waarschuwingen in verband met de monoccomponenten, zijn de volgende waarschuwingen specifiek van toepassing op Nebivolol/HCT EG.

Galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

Nebivolol

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

Niet aanbevolen combinaties

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

Calciumantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die met een β -blokker worden behandeld, kan tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok leiden (zie rubriek 4.4).

Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). Het risico van “rebound hypertensie” kan toenemen als een behandeling plotseling wordt stopgezet, vooral indien voorafgaand aan het stopzetten van een bètablokker.

Combinaties die voorzichtigheid vereisen

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

Gehalogeneerde inhalatieanesthetica: Gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico van hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). Als algemene regel geldt dat een plotselinge stopzetting van een behandeling met een bètablokker moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht wanneer de patiënt Nebivolol/HCT EG krijgt.

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

Baclofen (middel tegen spasmen), amifostine (antineoplastisch adjuvans): Het gelijktijdige gebruik met antihypertensiva zal de bloeddrukdaling allicht versterken, waardoor de dosering van het antihypertensivum overeenkomstig dient te worden aangepast.

In acht te nemen combinaties

Digitalisglycosiden: Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen. Bij klinisch onderzoek met nebivolol is geen klinisch bewijs voor een interactie waargenomen. Nebivolol heeft geen invloed op de kinetiek van digoxine.

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): Gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie verhogen en een verhoogd risico op een verdere verergering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): geen effect op het bloeddrukverlagend effect van nebivolol.

Sympathomimetica: Gelijktijdig gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonist tegenstaan. Bèta-adrenergica kunnen tot ongehinderde alfa-adrenerge werking leiden van sympathicomimetica met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (risico van hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Hydrochloorthiazide

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium: De renale klaring van lithium wordt verminderd door thiazidediuretica, waardoor de kans op lithiumtoxiciteit verhoogd kan zijn indien het wordt gebruikt in combinatie met hydrochloorthiazide. Daarom wordt het gebruik van Nebivolol/HCT EG in combinatie met lithium niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van de serumconcentratie van lithium aanbevolen.

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden: Het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan gepotentieerd worden door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (o.a. kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolone, penicilline-G-natrium of salicylzuurderivaten). Gelijktijdig gebruik van deze middelen wordt bijgevolg niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): Het gebruik van NSAID's (i.e. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van thiazidediuretica verminderen.

Calciumzouten: Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien calciumsupplementen moeten voorgeschreven worden, dienen de serumcalciumspiegels in de gaten gehouden te worden en de calciumdosis overeenkomstig te worden aangepast.

Digitalisglycosiden: Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen bevorderen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed: Regelmatige controle van het serumkalium en ecg wordt aanbevolen wanneer Nebivolol/HCT EG wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (bijv. digitalisglycosiden en antiarrhythmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiarrhythmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Antiarrhythmica van klasse Ia (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).

- Antiarrhythmica van klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bijv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine I.V., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloraxine, terfenadine, vincamycine I.V.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijv. tubocurarine): Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan worden versterkt door hydrochloorthiazide.

Antidiabetica (orale middelen en insuline): Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabeticum kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine: Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op lactaatacidose, geïnduceerd door mogelijk nierfalen waarmee hydrochloorthiazide gepaard kan gaan.

Bètablokkers en diazoxide: Het hyperglykemische effect van andere bètablokkers dan nebivolol en diazoxide kan worden versterkt door thiaziden.

Bloeddrukverhogende amines (bijv. noradrenaline): Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderd zijn.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (bijv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol): Een aanpassing van de dosis van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosis van probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine: Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Salicylaten: Hydrochloorthiazide kan het toxisch effect op het centraal zenuwstelsel van een hoge dosis salicylaten versterken.

Ciclosporine: Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

Gejodeerde contrastmiddelen: In geval van dehydratie geïnduceerd door diuretica bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij hoge dosissen joodhoudende middelen. Voorafgaand aan de toediening moeten de patiënten gerehydrateerd worden.

Potentiële interacties gerelateerd aan zowel nebivolol als hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik dat in acht moet worden genomen

Andere antihypertensiva: Er kunnen additieve hypotensieve effecten of potentiëring optreden bij gelijktijdige behandeling met andere antihypertensiva.

Antipsychotica, tricyclische antidepressiva, barbituraten, narcotica en alcohol: Gelijktijdige toediening van Nebivolol/HCT EG met deze geneesmiddelen kan het hypotensieve effect versterken en/of leiden tot posturale hypotensie.

Farmacokinetische interacties:

Nebivolol

Aangezien nebivolol gemetaboliseerd wordt via het iso-enzym CYP2D6 kan gelijktijdige toediening van stoffen die dit enzym remmen, in het bijzonder paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine, tot

verhoogde plasmaspiegels van nebivolol en daardoor tot een verhoogd risico van overmatige bradycardie en bijwerkingen leiden.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegels van nebivolol, maar had geen invloed op het klinische effect. Gelijktijdige toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Op voorwaarde dat Nebivolol/HCT EG tijdens de maaltijd en een antacidum tussen de maaltijden worden ingenomen, kunnen de twee behandelingen gelijktijdig worden voorgeschreven.

Nebivolol combineren met nicardipine deed de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen lichtjes stijgen, maar dit had geen invloed op het klinische effect. Gelijktijdige toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine.

Hydrochloorthiazide

In aanwezigheid van anionuitwisselende harsen (bijv. *cholestyramine- en colestipolharsen*) is de opname van hydrochloorthiazide verminderd.

Cytotoxische middelen: Bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en cytotoxische middelen (bijv. *cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat*) is verhoogde beenmergtoxiciteit (in het bijzonder granulocytopenie) te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Nebivolol/HCT EG bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren verricht met de twee individuele componenten naar de effecten van de combinatie van nebivolol en hydrochloorthiazide op de reproductie (zie rubriek 5.3).

Nebivolol

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van nebivolol tijdens de zwangerschap bij de mens om de potentiële schadelijkheid ervan te bepalen. Nebivolol heeft echter farmacologische effecten die een schadelijke invloed kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bèta-adrenoceptorblokkers de placentaire perfusie, wat leidde tot groeiachterstand, intra-uterien overlijden, abortus of een vroegtijdige bevalling. Bij de foetus en de pasgeborene kunnen bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) optreden. Indien een behandeling met bèta-adrenoceptorblokkers noodzakelijk is, krijgen bèta1-selectieve adrenoceptorblokkers de voorkeur.

Nebivolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien een behandeling met nebivolol noodzakelijk wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloedstroom en de groei van de foetus worden gecontroleerd. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus moet een alternatieve behandeling in overweging worden genomen. De pasgeborene moet nauwlettend worden opgevolgd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn doorgaans binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren verricht.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie wegens het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een gunstig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame gevallen waarin geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nebivolol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit experimenteel onderzoek bij dieren blijkt dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. De meeste bètablokkers, vooral lipofiele stoffen zoals nebivolol en de werkzame metabolieten ervan, komen in de moedermelk terecht, hoewel de hoeveelheid kan variëren. Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses die sterke diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Nebivolol/HCT EG tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Indien Nebivolol/HCT EG tijdens de borstvoeding wordt gebruikt, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat soms duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden bij het gebruik van antihypertensiva.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden afzonderlijk opgesomd voor elk werkzaam bestanddeel.

Nebivolol

De bijwerkingen die na toediening van nebivolol alleen werden gemeld, welke in de meeste gevallen mild tot matig van aard waren, zijn in de onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar orgaansysteem en gerangschikt naar frequentie.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$)	Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries; depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderd zicht		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding/AV-blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename		

SYSTEEM/ORGAANKLASSE N	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, ≤1/100)	Zeer zelden (≤1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		van) claudicatio intermittens		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmsstelselaandoeningen	constipatie, misselijkheid , diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythematuze uitslag	verergerde psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid , oedeem			

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld met sommige bèta-adrenerge antagonisten: hallucinaties, psychosen, verwardheid, koude/cyanotische extremiteiten, raynaud-fenomeen, droge ogen en oculomuco-cutane toxiciteit van het type practolol.

Hydrochloorthiazide

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen omvatten:

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):

Frequentie niet bekend: niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmerginufficiëntie.

Immuunsysteemaandoeningen: anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, dehydratie, jicht, diabetes mellitus, metabole alkalose, hyperurikemie, elektrolytenstoornissen (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypochloremie, hypercalciëmie), hyperglykemie, hyperamylasemie.

Psychische stoornissen: apathie, verwarde toestand, depressie, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen: convulsies, verminderd bewustzijnsniveau, coma, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, parese.

Oogaandoeningen: xanthopsie, wazig zicht, myopie (verergerd), verminderde traanvorming, choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut geslotenkamerhoekglaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo.

Hartaandoeningen: hartaritmieën, palpitaties.

Bloedvataandoeningen: orthostatische hypotensie, trombose, embolie, shock.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: respiratory distress, pneumonitis, interstitiële longziekte, longoedeem, 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen: droge mond, misselijkheid, braken, last van de maag, diarree, constipatie, abdominale pijn, paralytische ileus, flatulentie, sialoadenitis, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen: cholestatische geelzucht, cholecystitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen: pruritus, purpura, urticaria, fotosensibiliteitsreactie, rash, cutane lupus erythematoses, necrotiserende vasculitis, toxische epidermale necrolyse en erythema multiforme.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen: nierfalen en nierfunctiestoornissen, acuut nierfalen (soms), interstitiële nefritis, glycosurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, pyrexie, vermoeidheid, dorst.

Onderzoeken: veranderingen in het electrocardiogram, gestegen cholesterolspiegels, gestegen triglyceridenspiegels.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol. Symptomen van overdosering met bètablokkers zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute hartinsufficiëntie.

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen en symptomen van overdosering met hydrochloorthiazide zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot spierspasmen en/of hartritme stoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiarrhythmica benadrukken.

Behandeling

In geval van overdosering of overgevoeligheid moet de patiënt onder strikt toezicht worden gehouden en op de afdeling intensieve zorgen worden behandeld. De bloedsuikerspiegels moeten worden gecontroleerd. Serumelektrolyten en -creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Absorptie van geneesmiddelresten die zich nog in het maag-darmstelsel bevinden, kan worden voorkomen door een maagspoeling en de toediening van actieve houtskool en een laxermiddel. Mogelijk is kunstmatige beademing noodzakelijk. Bradycardie of overmatige vagale reacties moeten worden behandeld door atropine of methylatropine toe te dienen. Hypotensie en shock moeten met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, catecholaminen worden behandeld. Elektrolytstoornissen moeten gecorrigeerd worden. Het bètablokkerende effect kan worden tegengegaan met een langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, met een aanvangsdosis van ongeveer 5 µg/minuut, of dobutamine, met een aanvangsdosis van 2,5 µg/minuut, tot het beoogde effect is verkregen. In refractaire gevallen kan isoprenaline met dopamine worden gecombineerd. Als ook dit niet het beoogde effect oplevert, dan kan een intraveneuze toediening van glucagon in een dosis van 50-100 µg/kg i.v. worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald, gevolgd – indien nodig – door een i.v.- infusie van glucagon in een dosis van 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van behandelingsresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokkers en thiaziden, ATC-code: C07BB12

Nebivolol/HCT EG is een combinatie van nebivolol, een selectieve bètareceptorantagonist, en hydrochloorthiazide, een thiazidediureticum. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen.

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

- 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.

Enkelvoudige en herhaalde doses van nebivolol verlagen de hartslag en bloeddruk bij rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensieve patiënten. Het antihypertensieve effect blijft bij chronische behandeling gehandhaafd.

Bij therapeutische doses treedt met nebivolol geen alfa-adrenerg antagonisme op.

Tijdens acute en chronische behandeling met nebivolol bij hypertensieve patiënten vermindert de systemische vaatweerstand. Niettegenstaande de lagere hartslag kan de vermindering van het hartminuutvolume zowel bij rust als bij inspanning gering blijven als gevolg van een groter slagvolume. De klinische relevantie van deze hemodynamische verschillen ten opzichte van andere bèta1-receptorantagonisten is niet volledig vastgesteld.

Bij hypertensieve patiënten verhoogt nebivolol de door NO gemedieerde vaatreactie op acetylcholine (ACh) die bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel verminderd is.

Uit *in vitro* en *in vivo* experimenteel onderzoek bij dieren bleek dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische werking bezit.

Uit *in vitro* en *in vivo* experimenteel onderzoek bij dieren bleek dat nebivolol bij farmacologische doses geen membraanstabilerende werking bezit.

Bij gezonde vrijwilligers heeft nebivolol geen significant effect op de maximale inspanningscapaciteit of het uithoudingsvermogen.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Thiazidediuretica beïnvloeden het renale tubulaire mechanisme van de reabsorptie van elektrolyten, waardoor op een directe wijze de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Door de diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenine-activiteit en verhoogt de aldosteronsecretie. Daardoor stijgt het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine en daalt het serumkalium. Met hydrochloorthiazide begint de diurese binnen 2 uur en treedt het maximale effect na ongeveer 4 uur op, terwijl de werking ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van nebivolol en hydrochloorthiazide heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van de afzonderlijke werkzame bestanddelen. De combinatietablet is bio-equivalent aan de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke bestanddelen.

Nebivolol

Absorptie

Beide enantiomeren van nebivolol worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedsel; nebivolol kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol bedraagt gemiddeld 12% bij snelle metaboliseerders en is vrijwel volledig bij langzame metaboliseerders. Bij steady-state en bij hetzelfde dosisniveau ligt de piekplasmaconcentratie van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger bij langzame metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderd geneesmiddel plus werkzame metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piekplasmaconcentratie een factor 1,3 tot 1,4. Omwille van het verschil in metabolisatiesnelheid moet de dosis nebivolol altijd aan de persoonlijke behoeften van de patiënt worden aangepast: langzame metaboliseerders hebben daarom mogelijk lagere doses nodig.

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

Distributie

In plasma zijn beide enantiomeren van nebivolol hoofdzakelijk aan albumine gebonden. De eiwitbinding in plasma bedraagt 98,1% voor SRRR-nebivolol en 97,9% voor RSSS-nebivolol.

Biotransformatie

Nebivolol wordt in grote mate gemetaboliseerd, gedeeltelijk tot werkzame hydroxymetabolieten. Het metabolisme van nebivolol gebeurt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering; bovendien worden glucuroniden van de hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol via aromatische hydroxylering is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme.

Eliminatie

Bij snelle metaboliseerders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de enantiomeren van nebivolol gemiddeld 10 uur. Bij langzame metaboliseerders duren ze 3-5 maal langer. Bij snelle metaboliseerders liggen de plasmaspiegels van de RSSS-enantiomeer enigszins hoger dan voor de SRRR-enantiomeer. Bij langzame metaboliseerders is dit verschil groter. Bij snelle metaboliseerders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren gemiddeld 24 uur en duren ze ongeveer tweemaal zo lang als bij langzame metaboliseerders.

De meeste personen (snelle metaboliseerders) bereiken een steady-state plasmaspiegel binnen 24 uur voor nebivolol en binnen een paar dagen voor de hydroxymetabolieten.

Eén week na toediening is 38% van de dosis via de urine uitgescheiden en 48% via de feces. De excretie via de urine van onveranderd nebivolol bedraagt minder dan 0,5% van de dosis.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Hydrochloorthiazide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd (65 tot 75%). De plasmaconcentraties staan in lineair verband met de toegediende dosis. De absorptie van hydrochloorthiazide is afhankelijk van de duur van de passage door de darm en is hoger wanneer de passage door de darm langzaam is, bijvoorbeeld bij toediening met voedsel. Wanneer de plasmaspiegels gedurende minstens 24 uur werden gevolgd, werd een halfwaardetijd waargenomen tussen 5,6 en 14,8 uur en werden plasmapieken waargenomen binnen 1 en 5 uur na toediening.

Distributie

Hydrochloorthiazide is voor 68% gebonden aan plasma-eiwitten en het schijnbare distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 l/kg. Hydrochloorthiazide passeert de placenta, maar niet de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie

Hydrochloorthiazide wordt zeer slecht gemetaboliseerd. Bijna al het hydrochloorthiazide wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Meer dan 95% hydrochloorthiazide komt ongewijzigd in de urine binnen 3-6 uur na een orale dosis. Bij patiënten met een nieraandoening zijn de plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide verhoogd en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico van een combinatie van nebivolol en hydrochloorthiazide voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel van de individuele componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Polysorbaat 80 (E433)
Hypromellose (E15)
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Citroenzuur monohydraat
Microkristallijne cellulose (PH 102)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)

Omhulling

Opadry® Wit 03A580004 [uitsluitend 5/12,5 mg]
Opadry® Geel 03A520012 [uitsluitend 5/25 mg]
Hyromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Polyoxyl (macrogol)stearaat
Microkristallijne cellulose (E460)
Geel ijzeroxide (E172) [uitsluitend 5/25 mg]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

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

PVC/Aclar/PVC/Alu blisterverpakkingen; OPA/Aluminium/PVC/Alu blisterverpakkingen of PVC/Aclar/Alu blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 10, 28, 30, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg (OPA-Alu-PVC-Alu blister): BE503315
Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg (PVC-Aclar-PVC-Alu of PVC-Aclar-Alu blister): BE503324
Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg (OPA-Alu-PVC-Alu blister): BE503333
Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg (PVC-Aclar-PVC-Alu of PVC-Aclar-Alu blister): BE503342

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 december 2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024.
Datum van herziening van de tekst: 09/2024.