

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Teva 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: 192,4 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ronde, witte, biconvexe tabletten met een diameter van 9 mm, met breukgleuven aan de ene kant die de tablet in vier verdelen en gemarkeerd met "N 5" aan de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften en kwarten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

Behandeling van stabiel mild en matig chronisch hartfalen als aanvulling op standaardbehandelingen bij patiënten ouder of vanaf 70 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Volwassenen

De dosering is één tablet (5 mg) per dag, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

Het bloeddrukverlagende effect wordt na 1-2 weken behandeling duidelijk. In voorkomende gevallen wordt het optimale effect pas na 4 weken bereikt.

Combinatie met andere antihypertensiva

Bètablokkers kunnen als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt. Tot op heden is alleen een additioneel bloeddrukverlagend effect waargenomen als nebivolol wordt gecombineerd met hydrochloorthiazide 12,5-25 mg.

Nierfunctiestoornis

De aanbevolen startdoserings bij patiënten met nierfunctiestoornis is 2,5 mg per dag. Zo nodig kan de dagelijkse dosis worden verhoogd naar 5 mg.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met leverfunctiestoornis. Daarom is het gebruik van nebivolol bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Ouderen

De aanbevolen startdoserings bij patiënten ouder dan 65 jaar is 2,5 mg per dag. Zo nodig kan de dagelijkse dosis worden verhoogd naar 5 mg. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar moet echter met voorzichtigheid worden gehandeld en moeten deze patiënten nauwlettend opgevolgd worden.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van nebivolol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Chronisch hartfalen (CHF)

De behandeling moet in het geval van stabiel chronisch hartfalen begonnen worden met het geleidelijk titreren van de dosering tot de optimale individuele onderhoudsdosering wordt bereikt.

Patiënten moeten stabiel chronisch hartfalen hebben waarbij geen acuut falen is opgetreden in de laatste zes weken. Het is aanbevolen dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die behandeld worden met cardiovasculaire geneesmiddelen waaronder diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten moet de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd zijn in de twee weken voorafgaand aan het begin van de behandeling met nebivolol.

De initiële verhoging van de dosis moet gebeuren volgens onderstaande stappen met 1-2 weken interval tussen elke stap, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt:

1,25 mg nebivolol, dient te worden verhoogd naar 2,5 mg nebivolol eenmaal daags, dan naar 5 mg eenmaal daags en dan naar 10 mg eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg nebivolol eenmaal daags.

De start van de behandeling en elke dosisverhoging moet gebeuren onder toezicht van een ervaren arts gedurende een periode van ten minste 2 uur om zeker te stellen dat de klinische status (in het bijzonder met betrekking tot bloeddruk, hartslag, geleidingsstoornissen, tekenen die wijzen op verergeren van hartfalen) stabiel blijft.

Het optreden van bijwerkingen kan een beletsel zijn om de patiënt te behandelen met de maximale aanbevolen dosering. Zo nodig kan de bereikte dosis ook stap voor stap verlaagd worden en opnieuw worden ingesteld indien passend.

Als tijdens de titratiefase het hartfalen verergert of intolerantie optreedt, wordt aanbevolen om de dosis neбиволol eerst te verlagen of om zo nodig onmiddellijk te stoppen (in geval van ernstige hypotensie, verergeren van hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met neбиволol is over het algemeen een lange termijn behandeling.

Het wordt niet aangeraden om de behandeling met neбиволol plotseling stop te zetten, omdat dit kan leiden tot een voorbijgaande verergering van hartfalen. Als stopzetting van de behandeling noodzakelijk is, moet de dosering gradueel afgebouwd worden door wekelijks te halveren in dosis.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij milde of matige nierinsufficiëntie, omdat het titreren naar de maximaal getolereerde dosis individueel wordt aangepast. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serum creatinine $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daarom wordt het gebruik van neбиволol bij deze patiënten niet aangeraden.

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens over gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van neбиволol bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig, omdat het titreren naar de maximaal getolereerde dosis individueel wordt aangepast.

Pediatische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van neбиволol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tablet moet met voldoende vloeistof worden doorgeslikt (bv. een glas water). De tablet kan bij de maaltijd of tussen de maaltijden door ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie of leverfunctiestoornis
- Acuut hartfalen, cardiogene shock of episoden van gedecompenseerd hartfalen waarvoor intraveneuze inotrope behandeling nodig is

Bijkomend, zoals met ander bètablokkers, is neбиволol niet aangewezen bij

- sick sinusyndroom, waaronder sino-atriale blok
- tweede en derde-graads-atrioventriculaire blok (zonder pacemaker)
- voorgeschiedenis van bronchospasmen en bronchiaal astma
- onbehandeld feochromocytoom
- metabole acidose
- bradycardie (hartslag < 60 bpm voor het begin van de behandeling)
- hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm Hg)
- ernstige perifere bloedsomloopstoornissen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zie ook rubriek 4.8.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing voor bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Anesthesie

Het voortzetten van de bètablokkade vermindert de kans op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als de bètablokkade wordt onderbroken bij de voorbereiding op een operatie, moet de bèta-adrenerge antagonist ten minste 24 uur van tevoren worden gestopt.

Er moet voorzichtigheid in acht worden genomen met bepaalde anesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan tegen vagale reacties beschermd worden door intraveneuze toediening van atropine.

Cardiovasculair

Over het algemeen moeten geen bèta-adrenerge antagonisten gebruikt worden bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen (CHF), tenzij hun toestand gestabiliseerd is.

Bij patiënten met een ischemische hartaandoening, moet een behandeling met een bèta-adrenerge antagonist geleidelijk worden afgebouwd, bv. gedurende 1-2 weken. Zo nodig moet tegelijkertijd vervangende behandeling worden ingesteld om exacerbatie van angina pectoris te voorkomen. Bèta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie induceren: als de pols lager wordt dan 50-55 bpm in rust en/of als de patiënt symptomen bemerkt die duiden op bradycardie moet de dosering verlaagd worden.

Bèta-adrenerge antagonisten moeten voorzichtig gebruikt worden:

- bij patiënten met perifere bloedsomloopstoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat deze aandoeningen kunnen verergeren;
- bij patiënten met eerstegraads atrioventriculaire blok, vanwege het negatieve effect van bètablokkers op de geleidingstijd;
- bij patiënten met Prinzmetal angina vanwege ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagaders die gemedieerd wordt door de alfareceptor: bèta-adrenerge antagonisten kunnen het aantal en de duur van de angina-aanvallen verhogen.

De combinatie van neбиволol met calciumkanaalantagonisten van het verapamil en diltiazem type, met klasse I anti-aritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen, zie voor meer informatie rubriek 4.5.

Metabool/Endocrinologisch

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegel bij diabetespatiënten. Er moet echter worden opgelet bij diabetespatiënten, omdat nebivolol bepaalde symptomen van hypoglykemie kan maskeren (tachycardie, palpitaties).

Bèta-adrenerge blokkerende middelen kunnen symptomen van tachycardie maskeren bij hyperthyroïdie. Plotseling stoppen kan de symptomen doen verergeren.

Respiratoir

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen moeten bèta-adrenerge antagonisten voorzichtig gebruikt worden omdat vernauwing van de luchtwegen verergerd kan worden.

Overige

Patiënten met psoriasis in de voorgeschiedenis mogen alleen na zorgvuldige overweging bèta-adrenerge antagonisten nemen.

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

In het begin van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is regelmatige controle nodig. Zie voor dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. Stoppen met de behandeling mag niet plotseling worden gedaan, tenzij duidelijk geïndiceerd. Zie voor meer informatie rubriek 4.2.

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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:

De volgende interacties zijn van toepassing voor bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Combinaties die niet worden aanbevolen:

Klasse I anti-aritmica (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).

Calcium-antagonisten van het verapamil/diltiazem type: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die met bèta-blokkers 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 het hartfalen verergeren door verlaging

van de centrale sympatische tonus (verlaging hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatie) (zie rubriek 4.4). De kans op "rebound hypertensie" kan toenemen als een behandeling plots wordt afgebroken, vooral als dat gebeurt vlak voor het stoppen van een behandeling met een bèta-blokker.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

Klasse III anti-aritmica (amiodaron): Mogelijke potentiëring van het effect op atrioventriculaire geleidingstijd.

Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica: Gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflextachycardie onderdrukken en het risico van hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen geldt dat plotseling stoppen met de bèta-blokkerbehandeling moet worden vermeden. Als de patiënt neбиволol gebruikt, moet de anesthesist hiervan op de hoogte worden gebracht.

Insuline en orale antidiabetica: Hoewel neбиволol geen invloed heeft op de glucosespiegels, kan gelijktijdige toediening bepaalde symptomen van hypoglykemie (palpaties, tachycardie) maskeren.

Baclofen (spierverlapper), amifostine (antineoplastisch middel): Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva kan leiden tot het versterken van de bloeddrukval, vandaar dient de dosering van antihypertensiva aangepast te worden.

Combinaties die overwogen kunnen worden

Digitalisglycosiden: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen. In klinische studies met neбиволol zijn geen klinische aanwijzingen voor een interactie gezien. Neбиволol heeft geen invloed op de kinetiek van digoxine.

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

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische antidepressiva, barbituraten en fenothizines): Gelijktijdig gebruik kan de kans op het hypotensieve effect van betablokkers versterken (additief effect).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs): Geen effect op het bloeddrukverlagend effect van neбиволol.

Sympathomimetica: Gelijktijdig gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonisten neutraliseren. Bèta-adrenerge middelen kunnen tot ongehinderde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica leiden met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (risico op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Farmacokinetische interacties

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

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegel van nebivolol, zonder het klinische effect te beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol.

De beide middelen kunnen gelijktijdig worden voorgeschreven, mits nebivolol tijdens de maaltijd wordt ingenomen en het antacidum tussen de maaltijden door wordt ingenomen.

De combinatie van nebivolol en nicardipine deed de plasmaspiegel van beide producten licht stijgen, zonder het klinische effect te beïnvloeden.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nebivolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn tijdens de zwangerschap en/of voor de foetus/baby. Over het algemeen verminderen beta-blokkers de perfusie van de placenta, hetgeen gepaard kan gaan met groeivertraging, intra-uterine dood, abortus of vroegtijdige bevalling. Er kunnen bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus of neonat optreden. Als behandeling met bèta-blokkers nodig is, verdienen bèta1-selectieve blokkers de voorkeur.

Nebivolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Als behandeling met nebivolol noodzakelijk wordt gevonden, moet de uteroplacentale bloeddorstrooming en de foetale groei worden gecontroleerd. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De pasgeboren baby moet nauwgezet worden gecontroleerd. Verschijnselen van hypoglykemie en bradycardie kunnen over het algemeen binnen de eerste 3 dagen worden verwacht.

Borstvoeding

Dierproeven hebben laten zien dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is onbekend of dit geneesmiddel in humane moedermelk wordt uitgescheiden. De meeste bèta-blokkers, vooral lipofiele stoffen zoals nebivolol 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 nebivolol 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 nebivolol op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Uit farmacodynamische studies is gebleken dat nebivolol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines moet er rekening mee gehouden worden dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor hypertensie en chronisch hartfalen (CHF) zijn apart vermeld, vanwege de verschillen in de onderliggende aandoeningen.

Hypertensie

| ORGAAN-SYSTEEM | Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10) | Soms ($\geq 1/1.000$ tot <1/100) | Zeer zelden (<1/10.000) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|--|---|------------------------------|---|
| Immuunsysteem- aandoeningen | | | | angio-oedeem, overgevoeligheid |
| Psychische stoornissen | | nachtmerries, depressie | | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie | | flauwvallen (syncope) | |
| Oogaandoeningen | | verminderd zicht | | |
| Hartaandoeningen | | bradycardie, hartfalen, vertraagde AV- geleiding/AV-blok | | |
| Bloedvat- aandoeningen | | hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | dyspneu | bronchospasme | | |
| Maagdarmstelsel- aandoeningen | constipatie, misselijkheid, diarree | dyspepsie, flatulentie, braken | | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | pruritus, erythematuze huiduitslag | verergering van psoriasis | urticaria |
| Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen | | impotentie | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | vermoeidheid, oedeem | | | |

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

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, die beide bij ongeveer 11% van de patiënten voorkwamen. De overeenkomstige frequenties bij placebopatiënten waren respectievelijk circa 2% en 7%.

De volgende incidenties werden gemeld voor bijwerkingen (in elk geval mogelijk gerelateerd aan het geneesmiddel) 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

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 het 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 met bèta-blokkers 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. Verdere absorptie van geneesmiddel residuen in het maag-darmstelsel kan voorkomen worden door het uitvoeren van een maagspoeling en toediening van geactiveerde kool en een laxeermiddel.

Soms is kunstmatige beademing nodig. Bradycardie of uitgebreide vagale reacties moeten worden behandeld door toediening van atropine of methylatropine. Hypotensie en shock moeten worden behandeld met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen. Het bèta-blokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, met een startdosis van ongeveer 5 µg/minuut, of dobutamine, met een startdosis van ongeveer 2,5 µg/minuut, tot het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine. Als dat niet het beoogde effect oplevert, dan kan intraveneuze toediening van glucagon met een dosis van 50-100 µg/kg worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en (indien nodig) worden gevolgd door intraveneuze infusie van 70 µg/kg/uur

glucagon. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bèta-blokkers.

ATC code: C07AB12

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 bèta-receptorantagonist: dit effect wordt toegeschreven aan de SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer).
- Het heeft een licht vaatverwijdend effect als gevolg van een interactie met de L-arginine/stikstofmonoxide cyclus.

Farmacodynamische effecten

Enkelvoudige en herhaalde nebivolol-doses verlagen de hartfrequentie en de bloeddruk bij rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensie patiënten. Bij chronische behandeling blijft het antihypertensieve effect gehandhaafd.

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

Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensiepatiënten met nebivolol vermindert de systemische vasculaire weerstand. Ondanks de lagere hartfrequentie kan de vermindering van het hartminuutvolume zowel tijdens rust als bij inspanning gering blijven, als gevolg van het toegenomen slagvolume. De klinische relevantie van deze hemodynamische verschillen ten opzichte van andere bèta₁-receptorantagonisten is niet geheel vastgesteld.

Bij hypertensiepatiënten versterkt nebivolol de door stikstofmonoxide (NO) gemedieerde vasculaire reactie op acetylcholine (ACh), die gereduceerd is bij patiënten met endotheliale dysfunctie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebo-gecontroleerde mortaliteit-morbiditeitsstudie bij 2128 patiënten \geq 70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linkerventriek-ejectiefractie (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 efficaciteit), met een relatieve risicodaling van 14% (absolute daling: 4,2%). Deze risicodaling begon na 6 maanden behandeling en bleef de gehele behandelduur bestaan (mediane duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linkerventriek-ejectiefractie in deze studiepopulatie. Het gunstige effect op de totale mortaliteit was niet statistisch significant (absolute daling: 2,3%) in vergelijking met placebo.

Bij de patiënten behandeld met nebivolol werd een daling van de plotselinge sterfte gezien (4,1% tegenover 6,6%, relatieve daling van 38%).

In vitro en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat nebivolol geen intensieke sympathicomimetische activiteit heeft.

In vitro en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat nebivolol in farmacologische dosissen geen membraanstabilerende werking heeft.

Nebivolol oefent bij gezonde vrijwilligers geen significant effect uit op de maximale inspanningscapaciteit of op het uithoudingsvermogen.

Beschikbare preklinische en klinische gegevens bij hypertensieve patiënten hebben geen nadelige effecten op de erectiele disfunctie aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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 uitgebreid gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxymetabolieten. Nebivolol wordt gemetaboliseerd via alicyclische en aromatische hydroxylatie, N-dealkylatie en glucuronidering; tevens worden glucuroniden van de hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol via aromatische hydroxylatie 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 trage metaboliseerders. Bij steady state en bij een zelfde dosis zijn de piekplasmaconcentraties van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger in trage metaboliseerders dan in snelle metaboliseerders. Als zowel onveranderde stof als actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piekplasmaconcentratie 1,3 tot 1,4-voudig. Vanwege het verschil in metabolisatiesnelheden, moet de dosis van nebivolol altijd worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt: trage metaboliseerders kunnen daarom een lagere dosis nodig hebben.

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

Distributie

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

Tussen 1 en 30 mg zijn de plasmaconcentraties dosis-proportioneel. De farmacokinetiek van nebivolol wordt niet beïnvloed door leeftijd.

In het plasma zijn beide neбивolol-enantiomeren vooral gebonden aan albumine.

De eiwitbinding bedraagt 98,1% voor SRRR-neбивolol en 97,9% voor RSSS-neбивolol.

Eliminatie

Een week na toediening is 38% van de dosis uitgescheiden via de urine en 48% via de faeces. De urinaire excretie van onveranderd neбивolol bedraagt minder dan 0,5% van de 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
Natriumcroscarmellose
Macrogol 6000
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

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

Heldere, kleurloze PVC/PE/PVdC//Al-blisterverpakkingen of PVC/PE/PVdC//Al-eenhedenblisterverpakkingen.

Verpakkingen met 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 tabletten en eenhedenblisterverpakking met 50x1 tabletten (ziekenhuisverpakking).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE357235

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/01/2010
Datum van laatste verlenging: 16/10/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Datum van goedkeuring van de tekst : 12/2024