

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Sandoz 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg nebivolol (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: 134,9 mg lactose (als monohydraat) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte of bijna witte tabletten, in de vorm van een klavertjevier aan een kant, convex aan de andere kant, een vierhoekige vorm aan beide kanten en een kruisvormige breukgleuf aan beide kanten.

Diameter: 9 mm

De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

Behandeling van stabiel licht en matig chronisch hartfalen in aanvulling op een standaardtherapie bij oude patiënten ≥ 70 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

a) Hypertensie

Volwassenen

De dosering is een tablet (5 mg) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde uur van de dag.

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

Combinatie met andere antihypertensiva

Bètablokkers kunnen alleen worden gebruikt of in combinatie met andere antihypertensiva. Tot nog toe werd een additioneel bloeddrukverlagend effect enkel gezien bij combinatie van Nebivolol Sandoz 5 mg met hydrochloorthiazide 12,5-25 mg.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de aanbevolen startdosering 2,5 mg daags. Zo nodig mag de dagdosering worden verhoogd tot 5 mg.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie of een verminderde leverfunctie zijn beperkt. Daarom is het gebruik van Nebivolol Sandoz bij die patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is de aanbevolen startdosering 2,5 mg per dag. Zo nodig mag de dagdosering worden verhoogd tot 5 mg. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is voorzichtigheid echter geboden en moeten die patiënten nauwgezet worden gemonitord.

Kinderen en adolescenten

De veiligheid en de doeltreffendheid van Nebivolol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

b) Chronisch hartfalen (CHF)

Bij de behandeling van stabiel chronisch hartfalen moet de dosering geleidelijk worden verhoogd tot de optimale individuele onderhoudsdosering is bereikt.

De patiënten moeten een stabiel chronisch hartfalen vertonen zonder acute decompensatie of hartinsufficiëntie gedurende de laatste zes weken.

Het is wenselijk dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen. Bij patiënten die cardiovasculaire middelen krijgen zoals diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-receptorantagonisten, moet de dosering van die geneesmiddelen sinds twee weken stabiel zijn voordat de behandeling met Nebivolol wordt gestart.

De dosering moet initieel stapsgewijze om de 1-2 weken als volgt worden verhoogd naargelang van de tolerantie van de patiënt:

1,25 mg nebivolol, te verhogen tot 2,5 mg nebivolol eenmaal daags, daarna tot 5 mg eenmaal daags en daarna tot 10 mg eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg nebivolol eenmaal daags.

De behandeling moet worden gestart en elke verhoging van de dosering moet gebeuren onder supervisie door een ervaren arts gedurende minstens 2 uur om na te gaan of de klinische toestand stabiel blijft (vooral de bloeddruk, de hartfrequentie, geleidingsstoornissen, tekenen van verergering van hartfalen).

Door het optreden van bijwerkingen kan het zijn dat niet alle patiënten met de maximale dosering kunnen worden behandeld. Zo nodig kan de bereikte dosering ook stapsgewijs worden verlaagd en daarna worden hervat indien geïndiceerd.

Tijdens de fase van verhoging van de dosering wordt in geval van verergering van het hartfalen of intolerantie aanbevolen eerst de dosering van nebivolol te verlagen of het zo nodig onmiddellijk stop te zetten (bij ernstige hypotensie, verergering van hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV blok).

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is doorgaans een langetermijnbehandeling.

De behandeling met nebivolol mag niet ineens worden stopgezet, omdat dat zou kunnen leiden tot een tijdelijke verergering van het hartfalen. Als stopzetting noodzakelijk is, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd door de dosering om de week te halveren.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij lichte tot matige nierinsufficiëntie, aangezien de verhoging individueel tot de maximale getolereerde dosering wordt aangepast. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daarom wordt nebivolol bij die patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van Nebivolol Sandoz bij die patiënten gecontra-indiceerd.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast, aangezien de verhoging individueel tot de maximale getolereerde dosering wordt aangepast.

Kinderen en adolescenten

De veiligheid en de doeltreffendheid van Nebivolol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tablet moet met voldoende vocht (bijv. één glas water) wel of niet bij de maaltijd worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie of leverfunctiestoornissen.
- Acuut hartfalen, cardiogene shock of episoden van decompensatie van het hartfalen waarvoor i.v. inotrope farmaca vereist zijn

Bovendien is Nebivolol Sandoz zoals andere bètablokkers gecontra-indiceerd bij

- Ziekessyndroom met inbegrip van sinoatriaal blok.
- Tweede- en derdegraads hartblok (zonder pacemaker).
- Voorgeschiedenis van bronchospasme en bronchiaal astma.
- Onbehandeld feochromocytoom.
- Metabole acidose.
- Bradycardie (hartfrequentie < 60/min voor 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.

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

Anesthesie

Voortzetting van de bètablokkade verlaagt het risico van hartritmestoornissen tijdens de inductie en de intubatie. Als de bètablokkade wordt onderbroken in voorbereiding op chirurgie, moet de bèta-adrenerge antagonist minstens 24 uur op voorhand worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden met bepaalde anesthetica die het myocard onderdrukken. De patiënt kan worden beschermd tegen vagale reacties door intraveneuze toediening van atropine.

Cardiovasculair

Over het algemeen mogen bèta-adrenerge antagonist niet worden gebruikt bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen (CHF), tenzij hun aandoening gestabiliseerd is.

Bij patiënten met ischemisch hartlijden moet de behandeling met bèta-adrenerge antagonist geleidelijk worden stopgezet, dus over 1-2 weken. Zo nodig moet tegelijkertijd een vervangingstherapie worden gestart om een exacerbatie van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonist kunnen bradycardie veroorzaken: als de hartfrequentie beneden 50-55/min daalt in rust en/of als de patiënt symptomen vertoont die kunnen getuigen van bradycardie, moet de dosering worden verlaagd.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bèta-adrenerge antagonist bij:

- patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), aangezien die aandoeningen zouden kunnen verergeren;

- patiënten met een eerstegraads hartblok, gezien het negatieve effect van bètablokkers op de geleidingstijd;
- patiënten met Prinzmetalangor door niet-geantagoneerde door alfareceptoren gemedieerde vasoconstrictie van de kransslagaders: bèta-adrenerge antagonisten kunnen het aantal en de duur van de angoraanvallen verhogen.

De combinatie van nebivolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I-antiarritmica en met centraalwerkende antihypertensiva wordt doorgaans niet aanbevolen. Voor details zie rubriek 4.5.

Metabool/Endocrinologisch

Nebivolol heeft geen invloed op de glykemie bij diabetespatiënten. Toch is voorzichtigheid geboden bij diabetespatiënten, omdat nebivolol bepaalde symptomen van hypoglykemie (tachycardie, hartkloppingen) kan maskeren. Bètablokkers kunnen de tachycardiesymptomen bij hyperthyroïdie maskeren. Een plotselinge stopzetting kan de symptomen verergeren.

Respiratoir

Bij patiënten met chronisch obstructief longlijden is voorzichtigheid geboden bij gebruik van bèta-adrenerge antagonisten, omdat de luchtwegconstrictie zou kunnen verergeren.

Andere

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bèta-adrenerge antagonisten enkel innemen na rijp beraad.

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

Bij het begin van een behandeling voor chronisch hartfalen met nebivolol is een regelmatige monitoring vereist. Voor de dosering en de wijze van toediening, zie rubriek 4.2. De behandeling mag niet abrupt worden stopgezet, tenzij dat duidelijk geïndiceerd is (zie ook rubriek 4.2).

Nebivolol Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat 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

Klasse I-antiarritmica (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleiding en het negatieve inotrope effect kunnen toenemen (zie rubriek 4.4).

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

Centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): concomitant gebruik van centraalwerkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door een daling van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartfrequentie en het hartdebiet, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). Plotselinge stopzetting, vooral voor stopzetting van de bètablokker, kan het risico van “reboundhypertensie” verhogen.

Combinaties die met de nodige voorzichtigheid moeten worden gebruikt

Klasse III-antiarritmica (amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleiding kan toenemen.

Anesthetica - vluchtige gehalogeneerde: concomitant gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan de reflextachycardie verzwakken en het risico van hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). In de regel mogen bètablokkers niet ineens worden stopgezet. De anesthesist moet op de hoogte worden gebracht van het feit dat de patiënt Nebivolol Sandoz krijgt.

Insuline en orale antidiabetica: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de glykemie, kan concomitant gebruik bepaalde symptomen van hypoglykemie (hartkloppingen, tachycardie) maskeren.

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.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden

Digitalisglycosiden: concomitant gebruik kan de atrioventriculaire geleiding vertragen. Klinische studies met nebivolol hebben geen klinische aanwijzingen van interacties opgeleverd. Nebivolol heeft geen invloed op de kinetiek van digoxine.

Dihydropyridinecalciumantagonisten (amlodopine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): concomitant gebruik kan het risico van hypotensie verhogen. Een hoger risico van verdere achteruitgang van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische antidepressiva, barbituraten en fenothiazines): concomitant gebruik kan het hypotensieve effect van bètablokkers verhogen (additief effect).

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's): geen effect op het bloeddrukverlagende effect van nebivolol.

Sympathicomimetica: concomitant gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonisten tegengaan. Bèta-adrenerge stoffen kunnen leiden tot een niet-geantagoneerde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (risico van hypotensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Farmacokinetische interacties:

Nebivolol wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6-iso-enzym. Gelijktijdige toediening met stoffen die dat enzym remmen, vooral paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nebivolol met daardoor een hoger risico van zware bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaconcentraties van nebivolol zonder verandering van het klinische effect. Gelijktijdige toediening van ranitidine had geen effect op de farmacokinetiek van nebivolol. Nebivolol kan worden voorgeschreven samen met een zuurremmend middel op voorwaarde dat Nebivolol wordt ingenomen met een maaltijd en het zuurremmende middel tussen de maaltijden.

Gelijktijdige toediening van nebivolol met nicardipine verhoogde de plasmaconcentraties van beide geneesmiddelen licht, zonder effect op het klinische effect. Gelijktijdige toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide had geen effect op de farmacokinetiek van nebivolol. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en de farmacodynamie van warfarine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap

Nebivolol Sandoz heeft farmacologische effecten die schadelijk zouden kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bètablokkers de perfusie van de placenta, wat werd geassocieerd met groeiretardatie, mors in utero, abortus of vroegtijdige arbeid. Bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. Als een behandeling met bètablokkers noodzakelijk is, moet de voorkeur uitgaan naar bèta₁-selectieve adrenoreceptorblokkers.

Nebivolol Sandoz mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dat duidelijk noodzakelijk is. Als een behandeling met nebivolol noodzakelijk wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloedstroom en de foetale groei worden gemonitord. In geval van schadelijke effecten op de

zwangerschap of de foetus moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De pasgeboren baby moet van dichtbij worden gemonitord. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn doorgaans te verwachten de eerste 3 dagen.

Tijdens borstvoeding

Dierstudies hebben aangetoond dat nebivolol in moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in humane melk wordt uitgescheiden. De meeste bètablokkers, vooral de lipofiele zoals nebivolol en zijn actieve metabolieten, gaan in wisselende mate over in moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de toediening van Nebivolol Sandoz.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Farmacodynamische studies hebben aangetoond dat Nebivolol Sandoz 5 mg geen effect heeft op de psychomotorische functie.

Bij het rijden met een voertuig of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met het feit dat soms duizeligheid en vermoeidheid optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden apart opgesomd voor hypertensie en CHF, gezien de verschillen in de onderliggende ziekte.

Hypertensie

De gerapporteerde bijwerkingen, die in de meeste gevallen van lichte tot matige intensiteit zijn, worden hieronder weergegeven volgens de systeemorgaanklasse en in volgorde van frequentie

SYSTEEMORGAAN KLASSE	Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ($\geq 1/1000$ tot < 1/100)	Zeër zelden (< 1/10000)	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		gezichtsstoornissen		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, tragere AV- geleiding/AV- blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maag-darmstelselaandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemateuze rash	verergering van	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie	psoriasis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, oedeem			

De volgende bijwerkingen werden ook gerapporteerd met bepaalde bèta-adrenerge antagonist: hallucinaties, psychose, verwardheid, koude/cyanotische extremiteiten, fenomeen van Raynaud, droge ogen en oculomuocutane toxiciteit van het type practolol.

Chronisch hartfalen

Gegevens over de bijwerkingen bij patiënten met CHF zijn afkomstig van een placebogecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij 1067 patiënten die nebivolol innamen, en 1061 patiënten die een placebo innamen. In die studie rapporteerden in totaal 449 patiënten uit de nebivololgroep (42,1%) bijwerkingen die minstens een mogelijk causaal verband hadden met de medicatie, in vergelijking met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten onder nebivolol waren bradycardie en duizeligheid. Beide kwamen voor bij ongeveer 11% van de patiënten. De overeenstemmende frequenties bij de patiënten uit de placebogroep waren respectievelijk ongeveer 2% en 7%.

De volgende incidenties van bijwerkingen (die minstens mogelijk te wijten waren aan het geneesmiddel) die specifiek relevant werden geacht bij de behandeling van chronisch hartfalen, werden gerapporteerd:

- verergering van hartfalen kwam voor bij 5,8% van de nebivololpatiënten en bij 5,2% van de placebopatiënten.
- orthostatische hypotensie werd gerapporteerd bij 2,1% van de nebivololpatiënten en bij 1,0% van de placebopatiënten.
- intolerantie voor de medicatie kwam voor bij 1,6% van de nebivololpatiënten en bij 0,8% van de placebopatiënten.
- een eerstegraads atrioventriculair blok kwam voor bij 1,4% van de nebivololpatiënten en bij 0,9% van de placebopatiënten.
- oedeem van de onderste ledematen werd gerapporteerd door 1,0% van de nebivololpatiënten en door 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering met Nebivolol Sandoz

Symptomen

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

Behandeling

In geval van overdosering of overgevoeligheid moet de patiënt van dichtbij worden gevolgd en worden behandeld op een intensivere afdeling. De glykemie moet worden gecontroleerd. Absorptie van geneesmiddel dat nog in het maag-darmkanaal zit, kan worden voorkomen door een maagspoeling en toediening van actieve kool en een laxermiddel. Kunstmatige beademing kan vereist zijn. Bradycardie of een ernstige vagale reactie moeten worden behandeld met atropine of methylatropine. Hypotensie en shock moeten worden behandeld met plasma/plasmavervangingsmiddelen en zo nodig catecholamines. Het bètablokkerende effect kan worden opgeheven door trage intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, te beginnen met een dosering van ongeveer 5 µg/minuut, of dobutamine, te beginnen met een dosering van 2,5 µg/minuut, tot het vereiste effect wordt verkregen. In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine. Als dat ook niet het gewenste effect heeft, kan intraveneuze toediening van glucagon 50-100 µg/kg i.v. worden overwogen. Zo nodig, moet de injectie binnen een uur worden herhaald, zo nodig gevolgd door een infuus i.v. van glucagon 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden geplaatst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, selectieve.

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 bèta₁-receptorantagonist: dat effect is toe te schrijven aan het SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer).
- Het heeft lichte vaatverwijdende eigenschappen door een interactie met de L-arginine/stikstofmonoxideweg. Eenmalige en herhaalde toediening van nebivolol verlaagt de hartfrequentie en de bloeddruk in rust en bij inspanning, zowel bij proefpersonen met een normale bloeddruk als bij patiënten met hypertensie. Het antihypertensieve effect blijft gehandhaafd bij chronische behandeling.

In therapeutische dosering oefent nebivolol geen alfa-adrenerg antagonisme uit.

Bij acute en chronische behandeling met nebivolol bij patiënten met hypertensie daalt de systemische vaatweerstand. Ondanks de daling van de hartfrequentie kan de daling van het hartdebiet in rust en bij inspanning beperkt blijven dankzij een toename van het slagvolume. De klinische relevantie van die hemodynamische verschillen in vergelijking met andere bètareceptorantagonisten werd niet volledig onderzocht.

Bij patiënten met hypertensie verhoogt nebivolol de door NO gemedieerde vaatrespons op acetylcholine (Ach), die verminderd is bij patiënten met endotheeldisfunctie.

In een placebogecontroleerde studie van de mortaliteit en de morbiditeit uitgevoerd bij 2128 patiënten ≥ 70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen met of zonder gedaalde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF: 36 ± 12,3%, met de volgende distributie: LVEF lager 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 gedurende 20 maanden werden gevolgd, verlengde nebivolol bovenop de standaardtherapie de tijd tot overlijden of een ziekenhuisopname wegens cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor doeltreffendheid) significant met een daling van het relatieve risico van 14% (absolute daling: 4,2%). Die risicoreductie werd vastgesteld na 6 maanden behandeling en bleef gehandhaafd gedurende de hele duur van de behandeling (mediane

duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol hing niet af van de leeftijd, het geslacht of de linkerventrieklejectiefractie van de onderzochte populatie. Het gunstige effect op de totale mortaliteit was niet statistisch significant in vergelijking met de placebo (absolute daling: 2,3%).

Er werd een lagere incidentie van plotselinge dood waargenomen bij de patiënten die met nebivolol werden behandeld (4,1% vs. 6,6%, relatieve daling met 38%).

In-vitro- en in-vivo-experimenten op dieren hebben aangetoond dat Nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit heeft.

In-vitro- en in-vivo-experimenten op dieren hebben aangetoond dat nebivolol in farmacologische dosering geen membraanstabilerende werking heeft.

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Beide nebivololenantiomeren worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedsel; nebivolol kan worden gegeven met of zonder een maaltijd.

Nebivolol wordt sterk gemetaboliseerd, gedeeltelijk tot actieve hydroxymetabolieten. Nebivolol wordt gemetaboliseerd door alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en conjugatie met glucuronzuur. Ook worden er glucuroniden van de hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol door aromatische hydroxylering wordt beïnvloed door het CYP2D6-dependent genetisch oxidatief polymorfisme. De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol bedraagt gemiddeld 12% bij snelle metaboliseerders en is vrijwel compleet bij trage metaboliseerders. In evenwichtstoestand en bij toediening van dezelfde dosering is de piekplasmaconcentratie van onveranderd nebivolol ongeveer 23-maal hoger bij trage metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Het verschil in piekplasmaconcentraties van onveranderd nebivolol plus actieve metabolieten is een factor 1,3 tot 1,4. Gezien de variatie in snelheid van metabolisme moet de dosering van Nebivolol steeds worden aangepast aan de individuele vereisten van de patiënt: zwakke metaboliseerders hebben daarom lagere doseringen nodig.

Bij snelle metaboliseerders is de eliminatiehalfwaardetijd van nebivololenantiomeren gemiddeld 10 uur. Bij trage metaboliseerders is die 3- tot 5-maal langer. Bij snelle metaboliseerders zijn de plasmaconcentraties van het RSSS-enantiomeer iets hoger dan die van het SRRR-enantiomeer. Bij trage metaboliseerders is het verschil groter. Bij snelle metaboliseerders is de eliminatiehalfwaardetijd van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren gemiddeld 24 uur en ongeveer tweemaal zo lang als bij trage metaboliseerders.

Bij de meeste proefpersonen (snelle metaboliseerders) worden de evenwichtsplasmaconcentraties van nebivolol bereikt binnen 24 uur en die van de hydroxymetabolieten na enkele dagen.

De plasmaconcentraties zijn evenredig met de dosering tussen 1 en 30 mg. De farmacokinetiek van nebivolol wordt niet beïnvloed door de leeftijd.

In het plasma binden beide nebivololenantiomeren hoofdzakelijk aan albumine.

De plasma-eiwitbinding van SRRR-nebivolol is 98,1% en die van RSSS-nebivolol 97,9%.

Een week na toediening wordt 38% van de dosis in de urine uitgescheiden en 48% in de stoelgang. De urinaire excretie van onveranderd nebivolol is minder dan 0,5% van de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcroscarmellose

Lactosemonohydraat

Samenvatting van de productkenmerken

Maiszetmeel
Microkristallijne cellulose
Hympromellose 5 cps
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:

2 jaar

Fles:

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening

Flessen: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn beschikbaar in PVC/aluminiumblisterverpakkingen/polyethyleenflessen met verzegelde polyethyleen sluiting en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tabletten

Fles: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE315655 (Blisterverpakking)

BE315646 (Fles)

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

A. Datum van eerste vergunning :

Samenvatting van de productkenmerken

B. Datum van hernieuwing van de vergunning :

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2020