

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol EG 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat nebivololhydrochloride, overeenstemmend met 5 mg nebivolol.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 167,05 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4 en 6.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde tablet met kruisvormige breukstreep.

De tablet kan in vier gelijke doses verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij gebruik voor de indicatie hypertensie

Volwassenen

De dosis is één tablet (5 mg) per dag, bij voorkeur op hetzelfde tijdstip van de dag. Tabletten kunnen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

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

Combinatie met andere antihypertensiva

Bètablokkers kunnen in monotherapie of gelijktijdig met andere antihypertensiva worden gebruikt. Tot op heden werd een bijkomend antihypertensief effect enkel waargenomen wanneer nebivolol 5 mg met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide wordt gecombineerd.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie of een gestoorde leverfunctie. Daarom is het gebruik van Nebivolol EG 5 mg bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dagelijkse dosis tot 5 mg verhoogd worden. Als gevolg van de beperkte ervaring met patiënten ouder dan 75 jaar is echter voorzichtigheid geboden en moeten deze patiënten nauwlettend worden gevolgd.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies gedaan bij kinderen en adolescenten. Daarom is het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Bij gebruik voor de indicatie chronisch hartfalen (CHF)

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

Patiënten moeten gedurende de voorbije zes weken stabiel chronisch hartfalen hebben zonder acuut falen. Aanbevolen wordt dat de behandelende arts ervaring heeft in de behandeling van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die met cardiovasculaire geneesmiddelen, waaronder diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten, worden behandeld, moet tijdens de laatste twee weken vóór aanvang van de behandeling met nebivolol de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd zijn.

Afhankelijk van de tolerantie van de patiënt moet aanvankelijk de dosisverhoging overeenkomstig de volgende stappen met tussenperiodes van 1-2 weken gebeuren: 1,25 mg nebivolol wordt verhoogd tot eenmaal daags 2,5 mg nebivolol, vervolgens tot eenmaal daags 5 mg en daarna tot eenmaal daags 10 mg. De aanbevolen maximumdosis is eenmaal daags 10 mg nebivolol.

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

Het optreden van bijwerkingen kan beletten dat niet alle patiënten met de aanbevolen maximumdosis worden behandeld. Indien nodig kan de bereikte dosis ook stapsgewijs worden verlaagd en opnieuw op de aangewezen wijze worden ingesteld.

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

Over het algemeen is een behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol een behandeling op lange termijn.

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast aangezien de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis. Er is geen ervaring met patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daarom wordt het gebruik van nebivolol bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van Nebivolol EG 5 mg bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast aangezien de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tablet moet met voldoende vloeistof (bv. één glas water) worden ingenomen. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie.
- acuut hartfalen, cardiogene shock of episoden van decompensatie van hartfalen waarbij i.v. inotrope behandeling noodzakelijk is.

Bovendien is nebivolol zoals andere bètablokkers gecontra-indiceerd bij

- “sicksinussyndroom”, inclusief sino-atriaal blok
- tweede- en derdegraads hartblok (zonder pacemaker)
- voorgeschiedenis van bronchospasme en asthma bronchiale
- onbehandeld feochromocytoom
- metabole acidose
- bradycardie (hartslag < 60 slagen per minuut vóór aanvang 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 antagonisten 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 antagonisten 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 antagonisten 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 antagonisten 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 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 antagonisten kunnen de frequentie en de duur van angina-aanvallen doen stijgen

Combinatie van nebivolol met calciumkanaalantagonisten van het type verapamil en diltiazem met antiarrhythmica 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 nebivolol bepaalde symptomen van hypoglykemie (tachycardie, hartkloppingen) kan maskeren. 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).

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

Respiratoir

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

Andere

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

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

Bij aanvang van de behandeling van CHF met nebivolol is een regelmatige controle vereist. Zie voor de dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. De behandeling mag niet plotseling worden stopgezet, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is. Zie voor aanvullende informatie rubriek 4.2.

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel 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:

Antiarrhythmica 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).

Calciumkanaalantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de 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, methyldopa, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van hartslag 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 waarbij voorzichtigheid geboden is:

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

Gehalogeneerde inhalatieanesthetica: Gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflextachycardie 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 neбиволол gebruikt.

Insuline en orale antidiabetica: Hoewel neбиволол geen invloed heeft op de glucosespiegel kan gelijktijdige toediening bepaalde symptomen van hypoglykemie (hartkloppingen, tachycardie) maskeren. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonylureumderivaten 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.

Te overwegen combinaties:

Digitalisglycosiden: Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen. Bij klinisch onderzoek met neбиволол is geen klinisch bewijs voor een interactie waargenomen. Neбиволол 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 bloeddrukverlagende effect van neбиволол.

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

Farmacokinetische interacties

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 EG 5 mg tijdens de maaltijd en een antacidum tussen de maaltijden worden ingenomen, kunnen de twee behandelingen gelijktijdig worden voorgeschreven.

Nebivolol combineren met nocardipine 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nebivolol heeft 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. Bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen bij de foetus en de pasgeborene 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. Over het algemeen kunnen symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen worden verwacht.

Borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden bij de mens. De meeste bètablokkers, vooral lipofiele stoffen zoals nebivolol en zijn werkzame metaboliëten, komen in de moedermelk terecht, hoewel de hoeveelheid kan variëren. Bijgevolg wordt borstvoeding niet aanbevolen wanneer nebivolol wordt toegediend.

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 onderzoeken is gebleken dat nebivolol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden afzonderlijk vermeld voor hypertensie en CHF vanwege de verschillen in de onderliggende aandoeningen.

Hypertensie

De vermelde bijwerkingen die in de meeste gevallen licht tot matig van intensiteit zijn, worden hieronder in tabelvorm weergegeven, zijn ingedeeld volgens orgaansysteem en geordend volgens frequentie:

<i>Stysteem/orgaanklassen</i>	<i>Vaak (≥ 1/100, < 1/10)</i>	<i>Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)</i>	<i>Zeer zelden (<1/10.000)</i>	<i>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
Immuunsysteem-aandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries; depressie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderd zicht		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding/AV-blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemateuze 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 oculomuocutane toxiciteit van het type practolol.

Chronisch hartfalen

Er zijn gegevens beschikbaar over bijwerkingen bij patiënten met CHF van één placebogecontroleerd klinisch onderzoek waaraan 1.067 patiënten deelnamen die nebivolol innamen en 1.061 patiënten die placebo innamen. In dit onderzoek meldden in totaal 449 patiënten die nebivolol innamen (42,1%) bijwerkingen met tenminste een mogelijk oorzakelijk verband ten opzichte van 334 patiënten die placebo innamen (31,5%). De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld bij patiënten die nebivolol

innamen, waren bradycardie en duizeligheid die beide bij ongeveer 11% van de patiënten optraden. De overeenstemmende frequenties bij patiënten die placebo innamen, waren respectievelijk ongeveer 2% en 7%.

De volgende incidenties werden gemeld voor bijwerkingen (in ieder geval met een mogelijk verband met het geneesmiddel) die met name bij de behandeling van chronisch hartfalen relevant worden geacht:

- verergering van hartfalen trad op bij 5,8 % van de patiënten die nebivolol innamen ten opzichte van 5,2% van de patiënten die placebo innamen.
- orthostatische hypotensie werd gemeld bij 2,1 % van de patiënten die nebivolol innamen ten opzichte van 1,0% van de patiënten die placebo innamen.
- geneesmiddelintolerantie trad op bij 1,6 % van de patiënten die nebivolol innamen ten opzichte van 0,8% van de patiënten die placebo innamen.
- eerstegraads atrioventriculair blok trad op bij 1,4 % van de patiënten die nebivolol innamen ten opzichte van 0,9% van de patiënten die placebo innamen.
- oedeem in de onderste ledematen werd gemeld door 1,0 % van de patiënten die nebivolol innamen ten opzichte van 0,2% van de patiënten die placebo innamen.

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 - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: .

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : .

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

Symptomen

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

Behandeling

In geval van overdosering of overgevoeligheid moet de patiënt onder strikt toezicht worden gehouden en op de afdeling intensieve zorgen worden behandeld. De bloedsuikerspiegels moeten 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. 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: Bètablokker, selectief.

ATC-code: C07AB12

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

- nebivolol 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebogecontroleerd mortaliteit-morbiditeitsonderzoek bij 2.128 patiënten van ± 70 jaar oud (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen met of zonder gestoorde ejectiefractie van het linkerventrikel (gemiddelde LVEF: $36 \pm 12,3$ %, met de volgende verdeling: 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 20 maanden werden opgevolgd, verlengde nebivolol – toegevoegd aan een standaardbehandeling – significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor werkzaamheid), met een relatieve risicodaling van 14 % (absolute daling: 4,2 %). Deze risicodaling begon na 6 maanden behandeling en bleef gedurende de hele behandeling gehandhaafd (mediane duur: 18 maanden).

Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of ejectiefractie van het linkerventrikel van de onderzoekspopulatie. Het gunstige effect op de mortaliteit wegens alle oorzaken was, in vergelijking met placebo, niet statistisch significant (absolute daling: 2,3 %).

Bij de patiënten behandeld met nebivolol werd een daling van plotseling overlijden waargenomen (4,1 % tegenover 6,6 %, relatieve daling met 38 %).

Uit in vitro en in vivo dierexperimenteel onderzoek bleek dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische werking bezit. Uit in vitro en in vivo dierexperimenteel onderzoek bleek dat nebivolol bij farmacologische doses geen membraanstabiliserende werking bezit.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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.

Distributie

In plasma worden 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. 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.

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.

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.

Eliminatie

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.

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 carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K30
Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Crospovidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten worden geleverd in een blisterverpakking (PVC/aluminium blisterverpakking).
Verpakkingsgrootten van 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE315481

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2008
Datum van hernieuwing van de vergunning: 27 juli 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025