

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Glenmark 2,5 mg, tabletten
Nebivolol Glenmark 5 mg, tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,725 mg nebivololhydrochloride, overeenkomend met 2,5 mg nebivolol.
Hulpstof met bekend effect: 72,5 mg lactosemonohydraat per tablet.

Elke tablet bevat 5,45 mg nebivololhydrochloride, overeenkomend met 5 mg nebivolol.
Hulpstof met bekend effect: 145,0 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

2,5 mg: capsulevormige, witte, biconvexe, niet-omhulde tabletten met breukstreep aan één zijde en vlak aan de andere zijde
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

5 mg: ronde, witte, licht biconvexe, niet-omhulde tabletten met aan één zijde 'N' aan de ene kant en 'L' aan de andere kant van de breukstreep gegraveerd en vlak aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

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 oudere patiënten ≥ 70 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Volwassenen

2,5 mg: De dosis is 5 mg (twee tabletten) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

5 mg: De dosis is 5 mg (één tablet) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde tijdstip van de dag.

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

Combinatie met andere antihypertensiva

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie of een leverfunctiestoornis. Daarom is het gebruik van Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tabletten bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

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. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is echter voorzichtigheid geboden en moeten deze patiënten nauwlettend worden gevolgd.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van nebivolol 2,5 mg of nebivolol 5 mg tabletten 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 van stabiel chronisch hartfalen moet worden gestart met een geleidelijke dosisverhoging totdat de optimale onderhoudsdosis voor de betreffende patiënt is bereikt. Patiënten moeten gedurende de voorafgaande zes weken stabiel chronisch hartfalen hebben zonder acuut falen. Aanbevolen wordt dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die worden behandeld met cardiovasculaire geneesmiddelen, inclusief diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten, moet de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd zijn tijdens de laatste twee weken vóór het begin van de behandeling met Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tabletten.

Afhankelijk van de verdraagbaarheid voor de patiënt moet de dosisverhoging aanvankelijk met tussenperiodes van 1-2 weken overeenkomstig de volgende stappen 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 wat betreft bloeddruk, hartslag, geleidingsstoornissen, tekenen van verergering van hartfalen) van de patient stabiel blijft.

Het optreden van bijwerkingen kan ertoe leiden 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 het gebruik zo nodig onmiddellijk te staken (in geval van ernstige hypotensie, verergering van hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tabletten bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van nebivolol 2,5 mg of nebivolol 5 mg tabletten bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- leverinsufficiëntie of leverfunctiestoornis
- acuut hartfalen, cardiogene shock of episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope behandeling noodzakelijk is.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen.

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

Anesthesie

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

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

Cardiovasculair

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

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

Bèta-adrenerge antagonist kunnen bradycardie veroorzaken: als de polsfrequentie in rust tot minder dan 50-55 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 bèta-blokkers een negatief effect hebben op de geleidingstijd
- bij patiënten met Prinzmetal-angina tengevolge van ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagader die gemedieerd wordt door de alfa-receptor; bèta-adrenerge

antagonisten kunnen de frequentie en de duur van angina-aanvallen doen toenemen.

Combinatie van nebivolol met calciumkanaalantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met antiaritmica 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.

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 alleen na zorgvuldige afweging gebruiken.

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

Bij het begin van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

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

Niet aanbevolen combinaties

Anti-aritmica 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 inotrope effect (zie rubriek 4.4).

Calciumkanaalantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil 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 hartslag en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). Het risico op “rebound hypertensie” kan toenemen als de behandeling plotseling wordt afgebroken, vooral indien voorafgaand aan het stopzetten van een behandeling met een bèta-blokker.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is:

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

Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica: gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflextachycardie onderdrukken en het risico op hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen geldt dat plotselinge stoppen van een behandeling met een bèta-blokker moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht als de patiënt Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tabletten gebruikt.

Insuline en orale antidiabetica: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de bloedglucose-spiegel, kan gelijktijdige toediening bepaalde symptomen van hypoglykemie (hartkloppingen, tachycardie) maskeren.

Baclofen (antispasmodicum), amifostine (antineoplastisch hulpmiddel): gelijktijdig gebruik met antihypertensiva versterkt waarschijnlijk de bloeddrukdaling. Daarom dient de dosering van antihypertensiva in overeenkomstig te worden aangepast.

Mefloquine (antimalariamiddel): theoretisch zou een gelijktijdige toediening met β -adrenerge blokkers mede tot een verlengd QTc-interval kunnen leiden.

Te overwegen combinaties:

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

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

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische antidepressiva, barbituraten en fenothiazinen): gelijktijdig gebruik kan het hypotensieve effect van de bèta-blokkers versterken (additief effect).

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

Sympathicomimetica: gelijktijdig gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonisten tegengaan. Bèta-adrenerge middelen kunnen tot ongehinderde alfa-adrenerge werking leiden van sympathicomimetica met zowel alfa- en bèta-adrenerge effecten (risico op 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, leiden tot verhoogde plasmaspiegels van nebivolol en daarmee tot een verhoogde kans op overmatige bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegels van nebivolol, zonder het klinische effect te beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Op voorwaarde dat Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tijdens de maaltijd en een antacidum tussen de maaltijden door worden ingenomen bestaat er geen bezwaar tegen het gelijktijdig voorschrijven van beide middelen.

Nebivolol in combinatie met nifedipine deed de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen licht 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 schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/het pasgeborene. In het algemeen verminderen bèta-blokkers de placentaire perfusie, wat kan leiden tot groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of vroegtijdige bevalling. Voorts kunnen er bijwerkingen (met name hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus en de pasgeborene optreden. Indien behandeling met bèta-blokkers noodzakelijk is, moet bij voorkeur voor een bèta₁-selectieve blokker worden gekozen.

Nebivolol dient niet tijdens de zwangerschap te 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 pasgeboren zuigeling moet zorgvuldig worden gecontroleerd. In het algemeen kunnen symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen worden verwacht.

Borstvoeding

In dierproeven is gebleken dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. De meeste bètablokkers, met name lipofiele stoffen zoals nebivolol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel in een variabele mate. Een risico voor de pasgeborenen/ zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Daarom mogen moeders die nebivolol nemen geen borstvoeding geven.

Fertiliteit

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

4.8 Bijwerkingen

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

Hypertensie

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

SYSTEEM/ ORGAANKLASSE	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot ≤ 1/100)	Zeer zelden (≤ 1/10.000)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderd gezichtsvermogen		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding/AV- blok		
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		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-blokkers: hallucinaties, psychosen, verwardheid, koude/cyanotische extremiteiten, Raynaud-fenomeen, droge ogen en oculo-mucocutane toxiciteit van het type practolol.

Chronisch hartfalen

Uit één placebo-gecontroleerd 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 meldden in totaal 449 nebivololpatiënten (42,1%) bijwerkingen met ten minste een mogelijk causal verband, vergeleken met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gemelde bijwerkingen door nebivololpatiënten waren bradycardie en duizeligheid, beide bij ongeveer 11% van de patiënten. De overeenkomstige frequenties bij placebopatiënten waren respectievelijk ongeveer 2% en 7%.

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

- verergering van hartfalen trad op 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 trad op bij 1,6% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,8% van de placebopatiënten
- eerstegraads atrioventriculair blok trad op bij 1,4% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,9% van de placebopatiënten
- oedeem in de onderste ledematen werd gemeld door 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

Symptomen

Symptomen van overdosering van 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. Absorptie van geneesmiddelresten die zich nog in het maag-darmkanaal bevinden, kan worden voorkomen door een maagspoeling uit te voeren en geactiveerde kool en een laxans toe te dienen. Soms is kunstmatige beademing nodig. Bradycardie of overmatige 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, in een aanvangsdosis van ongeveer 5 µg/minuut, of van dobutamine, in een aanvangsdosis van 2,5 µg/minuut, tot het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline met dopamine worden gecombineerd. Als dat niet het beoogde effect oplevert, dan kan intraveneuze toediening van glucagon in een dosis van 50-100 µg/kg worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en - indien vereist - worden gevolgd door intraveneuze infusie van glucagon in een dosis van 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bèta-blokkers, selectief
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 werkingen:

- het is een competitieve en selectieve bèta-receptorantagonist: 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 nebivolol-doses verlagen de hartslag en bloeddruk bij rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensiepatiënten. 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 hypertensiepatiënten vermindert de systemische vaatweerstand. Ondanks de lagere hartslag kan de vermindering van het hartminuutvolume zowel bij rust als bij inspanning gering blijven, als gevolg van het grotere 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) teweeggebrachte vaatreactie op acetylcholine (ACh), die bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel verminderd is.

In een placebogecontroleerd mortaliteit-morbiditeitsonderzoek bij 2128 patiënten ≥ 70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF: 36 ± 12,3%, met de volgende verdeling: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen 35% en 45% bij 25% van de patiënten en LVEF hoger dan 45% bij 19% van de patiënten) die gemiddeld 20 maanden lang werden gevolgd, verlengde nebivolol, toegevoegd aan standaardbehandeling, significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor werkzaamheid), met een relatieve risicodaling van 14% (absolute daling: 4,2%). Deze risicodaling ontstond na 6 maanden behandeling en bleef de gehele behandelduur bestaan (mediane duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linkerventrieklejectiefractie van de studiepopulatie. Het gunstige effect op de mortaliteit wegens alle oorzaken was, vergeleken met placebo, niet statistisch significant (absolute daling: 2,3%).

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

In vitro en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische werking bezit.

In vitro en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat, in farmacologische doses, nebivolol geen membraan-stabiliserende werking heeft.

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

Beschikbare preklinische en klinische gegevens bij hypertensie hebben niet aangetoond dat nebivolol een nadelig effect op de erectiele functie heeft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Biotransformatie

Nebivolol wordt intensief gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxymetabolieten. Het metabolisme van nebivolol verloopt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering; tevens worden glucuronides van

hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol via aromatische hydroxylering is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme. De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol is gemiddeld 12% bij snelle metaboliseerders, is vrijwel volledig bij langzame metaboliseerders. Bij steady-state en bij zelfde dosis, zijn de piek plasma spiegels van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger in langzame metaboliseerders dan in snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderd geneesmiddel plus actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in de piek plasma gehalten 1,3 - 1,4-voudig. Omwille van het verschil in metabolisatiesnelheid moet de dosis Nebivolol Glenmark 2,5 mg of Nebivolol Glenmark 5 mg tabletten altijd aan de persoonlijke behoeften van de patiënt worden aangepast: langzame metaboliseerders hebben daarom mogelijk lagere doses nodig.

In snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de nebivolol-enantiomeren ongeveer 10 uur. In langzame metaboliseerders zijn deze waarden 3-5 maal zo lang. Bij snelle metaboliseerders liggen de plasmaspiegels van de RSSS-enantiomeer enigszins hoger dan die van de SRRR-enantiomeer. In langzame metaboliseerders is dit verschil groter. In snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren ongeveer 24 uur, en deze waarden zijn in langzame metaboliseerders ongeveer tweemaal zo lang.

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

Binnen het dosisbereik van 1 tot 30 mg zijn de plasmaspiegels evenredig met de dosis. De farmacokinetische eigenschappen van nebivolol worden niet beïnvloed door de leeftijd.

Distributie

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

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
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

PVC/PVdC/aluminium blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

Nebivolol Glenmark 2,5 mg, tabletten: RVG 101610
Nebivolol Glenmark 5 mg, tabletten: RVG 101615

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2009

Datum van laatste verlenging: 24 februari 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 en 5.3: 16 september 2022.