

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET MEDICIJN

Nebivolol Accord 2,5 mg tabletten

Nebivolol Accord 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: 96 mg lactose / tablet

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

Hulpstof met bekend effect: 192 mg lactose / tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

2,5 mg:

Ronde, witte, biconvexe tablet zonder filmomhulling met een diameter van ongeveer 7 mm, met de opdruk 'NE2' op de ene kant, en geen opdruk op de andere kant.

5 mg:

Ronde, witte, convexe tablet met een diameter van ongeveer 9 mm, met gekruiste breuklijnen (snap-tab cross-score) op de ene kant en de opdruk 'NE3' op de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke delen.

### 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  $\geq 70$  jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Hypertensie

*Volwassenen*

De dosering bedraagt 5 mg per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde moment van de dag.

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

*Combinatie met andere antihypertensiva*

Beta-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 dosis verhoogd worden naar 5 mg per dag.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er zijn slechts beperkte gegevens in patiënten met leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie. Daarom is nebivolol gecontra-indiceerd in deze patiënten.

#### *Ouderen*

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 5 mg per dag. Omdat ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar beperkt is, is waakzaamheid geboden en dienen deze patiënten nauwlettend gevolgd.

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van Nebivolol Accord 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.

#### Chronisch hartfalen (CHF)

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen dient te worden aangevangen met een geleidelijke verhoging van de dosering totdat de optimale individuele onderhoudsdosering is bereikt.

Patiënten dienen gedurende de laatste zes weken stabiel chronisch hartfalen te hebben zonder acuut falen. Het wordt aanbevolen dat de behandelend 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, dient de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd te zijn gedurende de laatste twee weken voorafgaand aan de aanvang van de behandeling met nebivolol.

De initiële dosisverhoging dient uitgevoerd te worden volgens de volgende stappen met intervallen van 1-2 weken gebaseerd op de verdraagzaamheid van de patiënt:

1,25 mg nebivolol, die wordt verhoogd tot 2,5 mg nebivolol eenmaal daags, daarna tot 5 mg eenmaal daags en dan naar 10 mg eenmaal daags. De maximum aanbevolen dosis is 10 mg nebivolol eenmaal daags.

Aanvang van de behandeling en iedere dosisverhoging dienen uitgevoerd te worden onder supervisie van een ervaren arts gedurende een periode van ten minste 2 uur om er zorg voor te dragen dat de klinische status stabiel blijft (in het bijzonder met betrekking tot bloeddruk, hartslagfrequentie, geleidingsstoornissen en signalen van verergering van hartfalen).

Het optreden van bijwerkingen kan ervoor zorgen dat niet alle patiënten met de maximum aanbevolen dosis behandeld kunnen worden. Indien nodig kan de bereikte dosis ook stapsgewijs afgebouwd worden en opnieuw ingesteld worden op de aangewezen manier.

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

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is over het algemeen een langetermijnbehandeling.

Het wordt niet aanbevolen om de behandeling met nebivolol abrupt te stoppen daar dit kan leiden tot een tijdelijke verergering van het hartfalen. Indien stopzetting noodzakelijk is dient de dosis geleidelijk wekelijks gehalveerd te worden.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

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

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

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

#### *Ouderen*

Omdat de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximum getolereerde dosis is geen dosisaanpassing nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- leverinsufficiëntie of verstoring van de leverfunctie.
- acuut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie bij hartfalen die intraveneuze inotrope behandeling noodzakelijk maken.

Bovendien is nebivolol, net als andere bèta-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 voor aanvang van de behandeling)
- hypotensie (systolische bloeddruk  $<$  90 mm Hg)
- ernstige perifere circulatiestoornissen

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zie ook rubriek 4.8, Bijwerkingen.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen hebben betrekking op bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

#### *Anaesthetica*

Voortzetting van bèta-blokkade vermindert het risico op aritmieën tijdens inductie en intubatie. Indien bèta-blokkade onderbroken wordt als voorbereiding op chirurgie, dient de behandeling met de bèta-adrenerge antagonist ten minste 24 uur van tevoren te worden stopgezet.

Men dient voorzichtig te zijn met bepaalde anaesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan beschermd worden tegen vagale reacties door intraveneuze toediening van atropine.

#### *Cardiovasculair*

In het algemeen dienen bèta-adrenerge antagonisten niet gebruikt te worden bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen (CHF), tenzij hun conditie gestabiliseerd is.

Bij patiënten met een ischemische hartziekte dient behandeling met een bèta-adrenerge antagonist geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van 1-2 weken. Indien nodig dient vervangingstherapie op hetzelfde moment te worden aangevangen om exacerbatie van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie induceren: indien de polsfrequentie tijdens rust tot minder dan 50-55 slagen per minuut daalt en/of de patiënt symptomen krijgt die duiden op bradycardie, dient de dosering verlaagd te worden.

Bèta-adrenerge antagonisten dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden:

- bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat verergering van deze aandoeningen kan optreden
- bij patiënten met eerstegraads hartblok, vanwege het negatieve effect van bèta-blokkers op de geleidingstijd
- bij patiënten met Prinzmetal angina als gevolg van ongehinderde door alfareceptoren gemedieerde vasoconstrictie van de kransslagaders: bèta-adrenerge antagonisten kunnen het aantal en de duur van de angina-aanvallen verhogen.

Combinatie van nebivolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I anti-arrhythmica, en met centraalwerkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen. Voor details, zie rubriek 4.5.

#### *Metabool/endocrinologisch*

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegel bij diabetici. Desalniettemin dient voorzichtigheid betracht te worden bij diabetici daar nebivolol bepaalde symptomen die duiden op hypoglykemie (tachycardie, palpitaties) kan maskeren.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen symptomen die duiden op tachycardie maskeren bij hyperthyroïdisme. Abrupt staken van de therapie kan de symptomen verergeren.

#### *Respiratoir*

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen dienen bèta-adrenerge antagonisten met voorzichtigheid gebruikt te worden daar de belemmering van de ademweg kan verergeren.

#### *Andere waarschuwingen*

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis dienen bèta-adrenerge antagonisten alleen na zorgvuldige overweging te gebruiken.

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

Bij aanvang van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is regelmatige controle noodzakelijk. Voor de dosering en wijze van toediening zie rubriek 4.2. De behandeling dient niet abrupt beëindigd te worden, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is. Voor meer informatie zie rubriek 4.2.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, volledige lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### *Farmacodynamische interacties:*

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

##### Niet-aanbevolen combinaties:

*Klasse I anti-arrhythmica (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon):* het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan toenemen (zie rubriek 4.4).

*Calciumantagonisten van het type verapamil/diltiazem:* negatief effect op de contractiliteit en de atrio-ventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers kan leiden tot ernstige hypotensie en atrio-ventriculaire blok (zie rubriek 4.4).

*Centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine):* Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding) (zie rubriek 4.4). Bij abrupt staken, vooral indien voorafgaand aan onderbreking van het gebruik van bètablokkers, kan een verhoogd risico op reboundhypertensie ontstaan.

##### Combinaties die met voorzorg gebruikt dienen te worden

*Klasse III anti-arrhythmica (amiodaron):* het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

*Vluchtige gehalogeneerde anaesthetica:* gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anaesthetica kan reflextachycardie verzwakken en het risico van hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen kan gesteld worden dat plotselinge stopzetting van een behandeling met bèta-blokkers vermeden moet worden. De anesthesioloog dient ervan op de hoogte te worden gesteld indien een patiënt nebivolol gebruikt.

*Insuline en orale anti-diabetica:* hoewel nebivolol geen invloed heeft op de glucosespiegel, kan gelijktijdig gebruik bepaalde symptomen die duiden op hypoglykemie (tachycardie, palpities) maskeren.

*Baclofen (spasmolyticum), amifostine (anti-neoplastisch middel):* gelijktijdig gebruik met anti-hypertensiva versterkt waarschijnlijk de bloeddrukdaling. Daarom moet de dosering van het anti-hypertensieve middel in overeenstemming worden aangepast.

##### Combinaties die overwogen kunnen worden

*Digitalisglycosiden:* gelijktijdig gebruik kan de atrio-ventriculaire geleidingstijd verhogen. Klinisch onderzoek met nebivolol heeft geen klinisch relevante interacties aangetoond. Nebivolol beïnvloedt de kinetiek van digoxine niet.

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

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

*Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's):* geen effect op het bloeddrukverlagende effect van nebivolol.

*Sympathicomimetica:* gelijktijdig gebruik kan de werking van bèta-adrenerge antagonist tegenstaan. Bèta-adrenerge middelen kunnen leiden tot ongehinderde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (kans op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

***Farmacokinetische interacties:***

Omdat het CYP2D6 isoenzym betrokken is bij het metabolisme van nebivolol, kan gelijktijdige toediening van stoffen die dit enzym remmen, in het bijzonder paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine leiden tot verhoogde plasmaspiegels van nebivolol met als gevolg een verhoogde kans op ernstige bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegels van nebivolol zonder dat de klinische werking veranderde. Gelijktijdige toediening van ranitidine beïnvloedde de farmacokinetiek van nebivolol niet. Indien nebivolol tijdens de maaltijd wordt ingenomen en een antacid tussen de maaltijden, kunnen beide behandelingen gelijktijdig voorgeschreven worden.

Bij gelijktijdige toediening van nebivolol en nifedipine stegen de plasmaspiegels van beide middelen licht, zonder dat het klinisch effect veranderde. Gelijktijdige toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide beïnvloedde de farmacokinetiek van nebivolol niet. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Nebivolol bezit farmacologische eigenschappen die schadelijke effecten kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/neonaat. In het algemeen verminderen bèta-blokkers de placentaire perfusie, wat is geassocieerd met groeivertraging, intra-uteriene vruchtdood, en partus immaturus en prematurus. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden in de foetus en neonaat. Indien behandeling met bèta-blokkers nodig is, wordt de voorkeur gegeven aan bèta<sub>1</sub>-selectieve bètablokkers.

Nebivolol dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien behandeling met nebivolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Indien schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus optreden dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. De neonaat dient nauwgezet te worden gecontroleerd. Symptomen die duiden op hypoglykemie en bradycardie kunnen over het algemeen binnen de eerste 3 dagen verwacht worden.

##### Borstvoeding

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in humane melk. De meeste bèta-blokkers, in het bijzonder lipofiele stoffen zoals nebivolol en zijn actieve metaboliëten, worden uitgescheiden in de moedermelk, hoewel de mate waarin variabel is. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Daarom mogen moeders die nebivolol krijgen 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.

Farmacodynamisch onderzoek heeft laten zien dat nebivolol de psychomotore functie niet beïnvloedt. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat incidenteel duizeligheid en vermoeidheid op kunnen treden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn apart vermeld voor hypertensie en CHF omdat er verschillen zijn in de onderliggende aandoeningen.

##### 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 ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Soms ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				angioneurotisch oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderd zicht		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV- geleiding/AV- blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmsstelselaandoeningen	constipatie, misselijkheid, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemateuze huiduitslag	verergering van 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, fenomeen van Raynaud, droge ogen en oculo-mucocutane toxiciteit van het type practolol.

### Chronisch hartfalen

Gegevens over bijwerkingen bij CHF patiënten zijn beschikbaar uit een placebogecontroleerde klinische trial waarin 1067 patiënten nebivolol kregen en 1061 patiënten placebo. In dit onderzoek rapporteerden in totaal 449 nebivololpatiënten (42,1%) bijwerkingen die ten minste mogelijk causaal gerelateerd waren, vergeleken met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gemelde bijwerkingen bij nebivololpatiënten waren bradycardie en duizeligheid, die beide bij ongeveer 11% van de patiënten optraden. De corresponderende frequenties bij placebopatiënten waren ongeveer 2% en 7%, respectievelijk.

De volgende incidenties zijn gemeld voor bijwerkingen (ten minste mogelijk geneesmiddel-gerelateerd) die met name voor de behandeling van chronisch hartfalen relevant worden geacht:

- 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 kwam voor 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 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

### *Symptomen*

Symptomen van overdosering met bèta-blokkers zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en acute hartinsufficiëntie.

### *Behandeling*

In het geval van overdosering of overgevoeligheid dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden en behandeld te worden op een intensive care-afdeling. De bloedsuikerspiegel dient gecontroleerd te worden. Absorptie van geneesmiddelresten die nog aanwezig zijn in het maagdarmkanaal kan voorkomen worden door het uitvoeren van een maagspoeling en de toediening van geactiveerde kool en een laxans. Soms kan kunstmatige beademing noodzakelijk zijn. Bradycardie of overmatige vagale reacties dienen behandeld te worden door toediening van atropine of methylatropine. Hypotensie en shock dienen behandeld te worden met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen. Het bèta-blokkerende effect kan tegengewerkt worden door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, te beginnen met een dosis van ongeveer 5 µg/minuut, of van dobutamine, te beginnen met een dosis van 2,5 µg/minuut, totdat het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline gecombineerd worden met dopamine. Indien hierdoor het beoogde effect nog steeds niet wordt bereikt, kan intraveneuze toediening van glucagon 50-100 µg/kg overwogen worden. Indien nodig dient de injectie binnen het uur te worden herhaald en, indien noodzakelijk, te worden gevolgd door een intraveneuze infusie van glucagon 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker ingebracht worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**



## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, selectief.  
ATC-code: C07AB12

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

- nebivolol is een competitieve en selectieve bèta-receptor antagonist: dit effect wordt toegeschreven aan de SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer)
- het heeft licht vaatverwijdende eigenschappen als gevolg van een interactie met de L-arginine/stikstofoxideroute

Enkelvoudige en meervoudige nebivolol-doses verminderen de hartslag en bloeddruk tijdens rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensieve patiënten. De antihypertensieve werking blijft gehandhaafd tijdens chronische toediening.

Bij therapeutische doses bezit nebivolol geen alfa-adrenerge antagonistische activiteit.

Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensieve patiënten met nebivolol is de systemische vaatweerstand afgenomen. Ondanks een verlaging van de hartslag kan de vermindering van het hartminuutvolume tijdens rust en bij inspanning gering blijven als gevolg van een toename van het slagvolume. Het klinisch belang van deze hemodynamische verschillen in vergelijking met andere bèta1-receptorantagonisten is niet geheel vastgesteld.

Bij hypertensieve patiënten verhoogt nebivolol de NO-gemedieerde vasculaire respons op acetylcholine (ACh), die is afgenomen bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel.

In een placebogecontroleerde mortaliteit-morbiditeitstrial uitgevoerd bij 2128 patiënten  $\geq 70$  jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen met of zonder verminderde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF:  $36 \pm 12,3\%$ , met de volgende distributie: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen de 35% en 45% bij 25% van de patiënten, en LVEF groter dan 45% bij 19% van de patiënten) die voor een periode van gemiddeld 20 maanden werden gevolgd, verlengde nebivolol, toegevoegd aan de standaardbehandeling, significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor effectiviteit) met een afname van het relatieve risico van 14% (absolute reductie: 4,2%). Deze risicoafname begon na 6 maanden therapie en bleef de gehele behandelperiode bestaan (mediane duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linkerventrieklejectiefractie van de populatie die bestudeerd werd. Het voordeel op de mortaliteit vanwege alle oorzaken was niet statistisch significant in vergelijking met placebo (absolute afname: 2,3%).

Bij patiënten die behandeld waren met nebivolol werd een afname van de plotselinge sterfte gezien (4,1% versus 6,6%, relatieve afname van 38%).

In vitro en in vivo experimenten bij dieren lieten zien dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit bezit.

In vitro en in vivo experimenten bij dieren lieten zien dat nebivolol in farmacologische doses geen membraan-stabiliserend effect heeft.

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beide enantiomeren van nebivolol worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloedt door voedsel; nebivolol kan gebruikt worden met of zonder maaltijd. Nebivolol wordt uitgebreid gemetaboliseerd, gedeeltelijk tot actieve hydroxy-metaboliëten. Nebivolol wordt gemetaboliseerd via alicyclische en aromatische hydroxylatie, N-dealkylatie en glucuronidatie; tevens worden glucuronides van de hydroxy-metaboliëten gevormd. Het metabolisme van nebivolol door 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 langzame metaboliseerders. Bij steady state en bij dezelfde dosis is de piekplasmaconcentratie van onveranderd nebivolol ongeveer 23 keer hoger bij langzame metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderd nebivolol plus actieve metabolieten worden beschouwd, bedraagt het verschil in piekplasmaconcentratie een factor 1,3 tot 1,4. Vanwege variaties in de snelheid van het metabolisme dient de dosis van nebivolol altijd aangepast te worden aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere doses nodig hebben.

Bij snelle metaboliseerders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de enantiomeren van nebivolol ongeveer 10 uur. Bij langzame metaboliseerders zijn zij 3-5 maal langer. Bij snelle metaboliseerders zijn de plasmaspiegels van de RSSS-enantiomeer iets hoger dan van de SRRR-enantiomeer. Bij langzame metaboliseerders is dit verschil groter. Bij snelle metaboliseerders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren ongeveer 24 uur, en bij langzame metaboliseerders zijn zij ongeveer twee keer zo lang.

In de meeste personen (snelle metaboliseerders) worden steady state plasmaconcentraties voor nebivolol binnen 24 uur en voor de hydroxy-metabolieten binnen enkele dagen bereikt.

Plasmaconcentraties zijn proportioneel met de dosis tussen de 1 en 30 mg. De farmacokinetiek van nebivolol wordt niet beïnvloedt door leeftijd.

In het plasma zijn beide enantiomeren van nebivolol voornamelijk gebonden aan albumine.

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

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

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E572)

Croscarmellose natrium (E468)

Macrogol (E1521)

Lactose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

2,5 mg: Transparante PVC/PE/PVdC ultrasafe aluminium blisterverpakkingen en PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen à 60 tabletten zijn beschikbaar.

5 mg: Transparante PVC/PE/PVdC ultrasafe aluminium blisterverpakkingen en PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen à 14, 28, 30 en 100 tabletten zijn beschikbaar.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Nebivolol Accord 2,5 mg tabletten	RVG 127007
Nebivolol Accord 5 mg tabletten	RVG 127010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2021

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.3:  
10 augustus 2023.