

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NEBILET 1,25 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1,25 mg nebivolol (als nebivolol hydrochloride): 0,625 mg SRRR-nebivolol (of d-nebivolol) and 0,625 mg RSSS-nebivolol (of l-nebivolol).

Hulpstoffen: onder andere 145,84 mg lactosemonohydraat (zie sectie 4.4 en 6.1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie sectie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde tabletten met een breukgleuf aan één zijde.

De breukgleuf is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling van de tablet 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 standaard-behandelingen bij patiënten ≥ 70 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening**Hypertensie***Volwassenen*

De dosering bedraagt 5 mg per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde moment van de dag. Tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen. Het antihypertensieve effect wordt duidelijk na 1 à 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 5 mg met 12,5 à 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 gestoorde leverfunctie of leverinsufficiëntie. Daarom is Nebilet gecontra-indiceerd in deze patiënten.

Oudere patiënten

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.

Kinderen en adolescenten

Er is geen onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt toediening aan kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Chronisch hartfalen (CHF)

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

Patiënten dienen stabiel chronisch hartfalen te hebben gedurende de laatste zes weken zonder acuut falen. Aanbevolen wordt dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die met cardiovasculaire geneesmiddelen inclusief diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten worden behandeld, dient de dosering van deze middelen tijdens de laatste twee weken vóór het begin van de behandeling met Nebilet te zijn gestabiliseerd.

De dosisverhoging in het begin moet stapsgewijs met intervallen van 1 à 2 weken worden uitgevoerd, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt:

1,25 mg nebivolol wordt verhoogd tot eenmaal daags 2,5 mg nebivolol, vervolgens tot eenmaal daags 5 mg, en vervolgens tot eenmaal daags 10 mg.

De maximaal aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg nebivolol.

Het begin van de behandeling en iedere 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 van de patiënt stabiel blijft (met name wat betreft bloeddruk, hartfrequentie, geleidingsstoornissen, tekenen van verergering van hartfalen).

Het optreden van bijwerkingen kan beletten dat niet alle patiënten met de maximaal aanbevolen dosis worden behandeld. Indien nodig kan de bereikte dosis stap-voor-stap worden verlaagd en opnieuw worden ingesteld op de aangewezen manier.

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 het 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 het hartfalen zou kunnen leiden. Als beëindiging van de behandeling noodzakelijk is, moet de dosis geleidelijk wekelijks worden gehalveerd.

De tabletten kunnen bij de maaltijd worden ingenomen. Er zijn tabletten met een hogere sterkte om het aantal tabletten per dag te beperken.

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 toediening van Nebilet bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Oudere patiënten

Dosisaanpassing is niet nodig, aangezien de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosis.

Kinderen en adolescenten

Er is geen onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt toediening aan kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of voor een hulpstof.
- Stoornissen van de leverfunctie of leverinsufficiëntie.
- Acut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope behandeling noodzakelijk is.

Bovendien is Nebilet, net als andere betablokkers, 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 (hartfrequentie lager dan 60 slagen/ 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 4.8 Bijwerkingen

De volgende waarschuwingen en voorzorgen gelden voor beta-adrenerge antagonist in het algemeen.

Anaesthetica

Voortzetting van beta-blokkade reduceert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als beta-blokkade onderbroken wordt als voorbereiding op een heelkundige ingreep, dan moet de behandeling met de beta-adrenerge antagonist minstens 24 uur van tevoren worden stopgezet. De nodige voorzichtigheid is vereist bij het gebruik van bepaalde anaesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan tegen vagale reacties worden beschermd door intraveneuze toediening van atropine.

Cardiovasculair

- Als algemene regel geldt dat beta-adrenerge antagonisten niet mogen worden gebruikt bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen, tenzij hun toestand is gestabiliseerd.
- Bij patiënten met een ischemische hartziekte moet de behandeling met een beta-adrenerge antagonist geleidelijk worden afgebouwd over een periode van 1 à 2 weken. Indien nodig moet tegelijkertijd een substitutietherapie worden gestart om een mogelijke verergering van angina pectoris te voorkomen.
- Beta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie veroorzaken. Als de polsfrequentie in rust tot minder dan 50 à 55 slagen per minuut daalt en/of de patiënt symptomen ervaart die wijzen op bradycardie, dan moet de dosis worden verlaagd.
- Beta-adrenerge antagonisten moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt:
 - bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (Raynaud-fenomeen of ziekte van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat die stoornissen kunnen verergeren;
 - bij patiënten met een eerstegraads hartblok, omdat beta-blokkers een negatief effect hebben op de geleidingssnelheid;
 - bij patiënten met Prinzmetal-angina tengevolge van ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagaders die gemedieerd wordt door de alfa-receptor; beta-adrenerge antagonisten kunnen de frequentie en de duur van de angina-aanvallen doen stijgen.
- Combinatie van nebivolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met anti-arrhythmica van klasse I, en met centraal werkende antihypertensiva, wordt doorgaans afgeraden. Zie voor details sectie 4.5.

Metabool/Endocrinologisch

- Nebilet heeft geen invloed op de glucosespiegels bij de diabetespatiënt. Toch is bij diabetespatiënten de nodige voorzichtigheid vereist, omdat Nebilet bepaalde symptomen van hypoglykemie (tachycardie, palpitaties) kan maskeren.
- Beta-adrenerge blokkers kunnen tachycardie maskeren bij hyperthyroïdisme. Plots staken van de behandeling kan de symptomen verergeren.

Respiratoir

- Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen moeten beta-adrenerge antagonisten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, omdat de luchtwegvernauwing kan toenemen.

Andere

- Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen beta-adrenerge antagonisten alleen na grondige afweging gebruiken.
- Beta-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 regelmatige controle vereist. Zie voor de dosering en wijze van toediening sectie 4.2. De behandeling mag niet plotseling worden gestopt, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is. Zie voor meer informatie sectie 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 beta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Niet aanbevolen combinaties:

Anti-arrhythmica van klasse I (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine en propafenon): mogelijke potentiëring van het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd en mogelijke toename van het negatief inotrope effect (zie sectie 4.4).

Calciumantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die met betablokkers worden behandeld kan tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok leiden (zie sectie 4.4).

Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie sectie 4.4). De kans op "rebound hypertensie" kan toenemen als een behandeling plotseling wordt afgebroken, vooral indien voorafgaandelijk de betablokker is gestopt.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

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

Gehalogeneerde inhalatie-anaesthetica: simultaan gebruik van beta-adrenerge antagonisten en anaesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico op hypotensie vergroten (zie sectie 4.4). In het algemeen geldt dat plotseling stoppen van betablokkerbehandeling moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht als de patiënt Nebilet gebruikt.

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

Te overwegen combinaties

Digitalisglycosiden: simultane toediening 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): simultane toediening kan de kans op hypotensie

vergroten, en een verhoogde kans op een verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet uitgesloten worden.

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische, barbituraten en fenotiazinen): simultane toediening kan het hypotensieve effect van de betablokkers versterken (additief effect).

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

Sympathomimetica: simultane toediening kan het effect van beta-adrenerge antagonisten tegengaan. Beta-adrenerge middelen kunnen tot ongehinderde alfa-adrenerge activiteit leiden van sympathicomimetica met alfa- en beta-adrenerge effecten (risico op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Farmacokinetische interacties:

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

Simultane toediening van cimetidine deed de plasmaspiegel van nebivolol stijgen, zonder het klinische effect te beïnvloeden. Simultane toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Op voorwaarde dat Nebilet tijdens de maaltijd en een antacidum tussen de maaltijden door worden ingenomen bestaat er geen bezwaar tegen het gelijktijdig voorschrijven van beide middelen.

Simultane toediening van nebivolol en nifedipine deed de plasmaspiegel van beide producten licht stijgen, maar dit had geen invloed op het klinische effect. Simultane toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide heeft geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamie van warfarine.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Nebivolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. In het algemeen verminderen beta-blokkers de placentaire perfusie, hetgeen kan leiden tot groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Voorts kunnen er bijwerkingen (met name hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus en de pasgeborene optreden. Indien behandeling met beta-blokkers noodzakelijk is moet bij voorkeur voor een beta₁-selectieve blokker worden gekozen.

Nebivolol dient uitsluitend tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien werkelijk noodzakelijk. Als gebruik van nebivolol noodzakelijk wordt geacht, moeten de doorbloeding van de uterus en de placenta en de groei van de foetus met zorg worden gecontroleerd. Verandering van de behandeling moet worden overwogen als er schadelijke effecten op zwangerschap en de foetus zijn. De pasgeborene moet zorgvuldig worden gecontroleerd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn in het algemeen binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Gebruik bij borstvoeding

In dierproeven is gebleken dat nebivolol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Of dit geneesmiddel in humane moedermelk wordt uitgescheiden is niet bekend. De meeste beta-blokkers, vooral lipofiele stoffen als nebivolol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel de precieze hoeveelheid kan variëren. Om die reden wordt geadviseerd om tijdens toediening van nebivolol geen borstvoeding te geven.

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 Nebilet 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:

KLASSE VAN ORGAAN-SYSTEEM	Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$)	Zeër zelden ($\leq 1/10,000$)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				angio-oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		Syncope	
Oogaandoeningen		verminderd zicht		

Hartaandoeningen		bradycardie, hartinsufficiëntie, vertraagde AV geleiding/AV-blok		
Bloedvat- aandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	dyspnoe	bronchospasme		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		pruritus, erythemateuze uitslag	exacerbatie van psoriasis	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeninge n		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	vermoeidheid, oedeem			

De volgende bijwerkingen zijn ook met enkele beta-blokkers gemeld: hallucinaties, psychosen, confusie, koude/cyanotische extremiteiten, Raynaud-fenomeen, droge ogen en oculomucocutane toxiciteit van het type practolol.

Chronisch hartfalen

Uit een placebo-gecontroleerde klinische studie met 1067 patiënten die nebivolol kregen 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 causaal 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 deed zich voor bij 5,8% van de nebivololpatiënten vergeleken met 5,2% van de placebopatiënten.
- Orthostatische hypotensie werd gemeld bij 2,1% van de nebivololpatiënten vergeleken met 1,0% van de placebopatiënten.
- Geneesmiddelintolerantie deed zich voor bij 1,6% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,8% van de placebopatiënten.
- Eerstegraads atrioventriculair blok deed zich voor bij 1,4% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,9% van de placebopatiënten.
- Oedeem in de benen werd gemeld bij 1,0% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,2% van de placebopatiënten.

4.9. Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met Nebilet.

Symptomen

Symptomen van overdosering van beta-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 geneesmiddelenresten die zich nog in het gastro-intestinale kanaal 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 met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen worden behandeld. Het beta-blokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, in een startdosis van ongeveer 5 microgram/min, of van dobutamine, in een startdosis van 2,5 microgram/min, 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 à 100 microgram/kg worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en - indien vereist - worden gevolgd door intraveneuze infusie van glucagon à 70 microgram/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : Selectieve beta-blokker

ATC code: C07AB12

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

- . het is een competitieve en selectieve beta₁-receptorantagonist: dit effect wordt toegeschreven aan de SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer).
- . het heeft een licht vaatverwijdend effect, als gevolg van een interactie met de L-arginine/stikstofmonoxidebaan.

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

Bij therapeutische doses treedt geen alfa-adrenerg antagonisme op.

Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensiepatiënten met nebivolol vermindert de systemische vaatweerstand. Ondanks de lagere hartfrequentie kan de vermindering van het hartminuutvolume zowel tijdens rust als bij inspanning gering blijven, als gevolg van het grotere slagvolume. De klinische relevantie van deze hemodynamische verschillen ten opzichte van andere beta₁-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 placebogecontroleerde mortaliteit-morbiditeitsstudie bij 2128 patiënten ≥ 70 jaar (gemiddelde leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF: $36 \pm 12,3\%$, met de volgende verdeling: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen 35% en 45% bij 25% van de patiënten en LVEF hoger dan 45% bij 19% van de patiënten) die gemiddeld 20 maanden lang werden gevolgd, verlengde nebivolol, toegevoegd aan standaardbehandeling, significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname om cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor werkzaamheid), met een relatieve risicodaling van 14% (absolute daling: 4,2%). Deze risicodaling begon na 6 behandelmaanden en bleef de gehele behandelduur bestaan (gemiddelde duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, sekse, 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 de plotselinge sterfte gezien (4,1% tegenover 6,6%, een relatieve daling van 38%).

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

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

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De beide nebivolol enantiomeren worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedselinname; Nebilet kan zowel tijdens de maaltijd als tussen de maaltijden door worden ingenomen. Nebivolol wordt intensief gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxy-metabolieten. Het metabolisme van nebivolol verloopt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering, tevens worden glucuronides van hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol 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 een zelfde dosis, zijn de piek plasma spiegels van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger in langzame metaboliseerders dan in snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderde stof plus actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piek plasma gehalte 1,3 -1,4-voudig. Omwille van het verschil in metabolisatiesnelheid, dient de dosis van Nebilet telkens aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere dosissen behoeven.

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

De meeste patiënten (snelle metaboliseerders) bereiken een steady-state plasma spiegel binnen de 24 uur voor nebivolol en binnen enkele dagen voor de hydroxy-metabolieten. Binnen een gebied van 1-30 mg zijn de plasmaconcentraties proportioneel met de dosis. De farmacokinetische eigenschappen van nebivolol worden niet beïnvloed door de leeftijd.

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

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit gebruikelijke studies naar genotoxiciteit en carcinogeniciteit, laten geen speciaal risico zien voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80 (E433)

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumcroscarmellose (E468)

Microkristallijne cellulose (E460)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)

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

Tabletten in doordrukstripverpakking (PVC/aluminium strip).
Nebilet 1,25 mg - 7, 14, 28 tabletten
Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburg

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

RVG 33452

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

26 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST