

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Sandoz 5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg nebivolol (als hydrochloride).

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte of bijna witte, klavertjeviervorm aan één zijde, convex aan de andere zijde, vierhoekige vorm aan beide zijden, met breukgleuf aan beide kanten.

Diameter: 9 mm

De tablet kan in vier gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

Behandeling van stabiel licht en matig chronisch hartfalen bij patiënten van 70 jaar en ouder, als aanvulling op standaard behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

a) Hypertensie

Volwassenen

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

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

Combinatie met andere antihypertensiva

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie bekend. Daarom is neбиволol bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nebivolol Sandoz 5 mg is niet aangetoond bij kinderen jonger dan 18 jaar. Daarom wordt gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

b) Chronisch hartfalen (CHF)

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen moet gestart worden door een geleidelijke verhoging van de dosis tot de optimale individuele onderhoudsdosis is bereikt.

Patiënten moeten de afgelopen zes weken stabiel chronisch hartfalen hebben zonder acute decompensatie van hartfalen.

Het wordt aanbevolen dat de behandelend specialist ervaren is in de behandeling van chronisch hartfalen.

Voor patiënten die behandeld worden met hart- en vaatmedicatie inclusief diuretica en/of digoxine en/of ACE remmers en/of angiotensine II antagonisten, moet de dosering van deze medicatie 2 weken stabiel zijn voordat de behandeling met Nebivolol gestart wordt.

De verhoging van de aanvangsdosis moet volgens de onderstaande stappen gebeuren met intervallen van 1 tot 2 weken, gebaseerd op tolerantie van de patiënt:

1,25 mg neбиволol, verhogen tot 2,5mg neбиволol eenmaal daags, dan tot 5mg eenmaal daags en daarna tot 10mg eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dosis is 10mg neбиволol eenmaal daags.

De start van de behandeling en elke dosisverhoging moeten worden gedaan onder supervisie van een ervaren specialist voor een periode van ten minste 2 uur om er zeker van te zijn dat de klinische toestand (vooral bloeddruk, hartfrequentie, geleidingsstoringen, signalen van verergering van hartfalen) stabiel blijft.

Het optreden van bijwerkingen kan ervoor zorgen dat niet iedere patiënt met de maximale aanbevolen dosis behandeld wordt. Indien nodig kan de behaalde dosis ook stap voor stap verlaagd worden en opnieuw tot de juiste dosis opgehoogd.

Gedurende de titratiefase wordt, bij een toename van hartfalen of intolerantie, aanbevolen eerst de dosis neбиволol te verlagen of direct te stoppen indien nodig (in geval van ernstige hypotensie, verergering van hartfalen met acute pulmonair oedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV block).

De behandeling met neбиволol voor stabiel chronisch hartfalen is doorgaans een langdurige behandeling.

De behandeling met neбиволol mag niet abrupt gestopt worden, daar dit kan leiden tot een kortstondige verslechtering van hartfalen. Indien het noodzakelijk is te stoppen, moet de dosis geleidelijk wekelijks gehalveerd worden.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij lichte tot matige nierinsufficiëntie, daar de titratie tot de maximaal getolereerde dosis individueel is ingesteld. Er is geen ervaring met patiënten met ernstige

nierinsufficiëntie (serum creatinine $\geq 250\mu\text{mol/l}$). Daarom wordt het gebruik van nebivolol bij deze patiënten afgeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast daar de titratie tot de maximale getolereerde dosis individueel is ingesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nebivolol Sandoz 5 mg is niet aangetoond bij kinderen jonger dan 18 jaar. Daarom wordt gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De tablet moet worden ingenomen met een ruime hoeveelheid vocht (bijvoorbeeld een glas water) met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie of stoornissen van de leverfunctie.
- Acuut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie van hartfalen die intraveneuze inotrope behandeling nodig maken.

Bovendien is nebivolol, net als andere bètablokkers gecontraïndiceerd bij:

- sick sinus syndroom, inclusief sinoatriaal block.
- tweedegraads en derdegraads hartblock (zonder pacemaker).
- voorgeschiedenis van bronchospasme en astma bronchiale.
- onbehandeld feochromocytoom.
- metabole acidose.
- brachycardie (hartfrequentie < 60 slagen/minuut voor de start 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.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen gelden voor bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Anesthesie

Voortzetting van bètablokkade vermindert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als de bètablokkade onderbroken wordt als voorbereiding op een operatie, dan moet de behandeling met bèta-adrenerge antagonisten ten minste 24 uur van tevoren gestopt worden.

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

Cardiovasculair

Als algemene regel geldt dat bèta-adrenerge antagonisten niet gebruikt mogen worden 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 over een periode van 1 tot 2 weken. Indien nodig moet tegelijk een substitutietherapie gestart worden om een mogelijke verergering van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie veroorzaken: Indien de polsfrequentie in rust daalt tot onder 50-55 slagen/minuut en/of de patiënt symptomen ervaart die wijzen op bradycardie, dan moet de dosis verlaagd worden.

Bèta-adrenerge antagonisten moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij:

- patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte van Raynaud, claudicatio intermittens) omdat deze stoornissen kunnen verergeren;
- patiënten met een eerstegraads hartblock, door het negatieve effect van bètablokkers op de geleidingssnelheid;
- patiënten met Prinzmetal angina ten gevolge van ongehinderde vasoconstrictie van de coronaire vaten die gemedieerd worden door alfa-receptoren: bèta-adrenerge antagonisten kunnen de frequentie en de duur van de angina-aanvallen verhogen.

In het algemeen wordt een combinatie van nebivolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I anti-aritmica medicijnen en met centraal werkende antihypertensiva afgeraden; voor verdere informatie zie rubriek 4.5.

Metabool/Endocrinologisch.

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegels bij diabetespatiënten. Toch is bij diabetespatiënten de nodige voorzichtigheid vereist, omdat nebivolol bepaalde symptomen van hypoglykemie (tachycardie, palpitaties) 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 hyperthyroïdisme. Plots staken van de behandeling kan de symptomen verergeren.

Respiratoir

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

Overig

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bèta-adrenerge antagonisten alleen gebruiken na zorgvuldige afweging.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen de gevoeligheid voor allergenen en de hevigheid van anafylactische reacties vergroten.

Het starten van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol vereist regelmatige controle.

Voor dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2. De behandeling mag niet plots gestopt worden, tenzij het uitdrukkelijk geïndiceerd is (zie ook rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat lactose en natrium.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

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

Afgeraden combinaties:

Klasse I anti-aritmica (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingssnelheid kan gepotentieerd en het negatieve inotrope effect versterkt worden (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten van het type verapamil/diltiazem: een negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten met bètablokkers kan leiden tot een duidelijke hypotensie en atrioventriculair block (zie rubriek 4.4).

Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door een verlaging in de centrale sympatische tonus (verlaging van hartfrequentie en cardiale output, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). Plots stopzetten, vooral voordat er met bètablokkers is gestopt, kan het risico op “rebound hypertensie” vergroten.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

Klasse III anti-aritmische medicijnen (amiodaron): het effect op atrioventriculaire geleidingssnelheid kan gepotentieerd worden.

Anaesthetica- vluchtige gehalogeneerde: gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonist en anesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico op hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). Over het algemeen moet plots stopzetten van bètablokkers vermeden worden. De anesthesist moet op de hoogte gesteld worden indien een patiënt Nebivolol gebruikt.

Insuline en orale diabetesmedicatie: hoewel nebivolol de glucosespiegel niet beïnvloedt, kan het gelijktijdig gebruik bepaalde symptomen van hypoglykemie (palpaties, tachycardie) maskeren. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonyleureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

Baclofen (spasmolyticum), amifostine (antineoplastisch middel): gelijktijdig gebruik met antihypertensiva versterkt waarschijnlijk de bloeddrukdaling. Daarom moet de dosering van het antihypertensivum in overeenstemming worden aangepast.

Combinaties die overwogen mogen worden

Digitalisglycosiden: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen. Klinische studies met nebivolol heeft geen klinisch bewijs voor een interactie aangetoond. 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 op hypotensie vergroten. Een toename van het risico op verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische anti depressiva, barbituraten en fenothiazines): gelijktijdig gebruik kan het hypotensieve effect van bètablokkers versterken (additief effect).

Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID): geen invloed op het bloeddrukverlagende effect van nebivolol.

Sympathicomimetica: gelijktijdig gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonist neutraliseren. Bèta-adrenerge middelen kunnen leiden tot een ongeremde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (risico op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblock).

Farmacokinetische interacties:

Aangezien nebivolol gemetaboliseerd wordt via het CYP2D6 iso-enzym, kan gelijktijdige toediening met substanties die dit enzym inhiberen, vooral paroxetine, fluoxetine, thioridazine en quinidine, leiden tot een verhoogde plasmaspiegel van nebivolol, samengaan met een verhoogd risico op excessieve bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdig toedienen van cimetidine verhoogt de plasmaspiegel van nebivolol, zonder het klinische effect te veranderen. Gelijktijdig toedienen van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol. Op voorwaarde dat Nebivolol tijdens de maaltijd wordt ingenomen en een antacidum tussen de maaltijden door, kunnen deze middelen zonder bezwaar gelijktijdig worden voorgeschreven. Gelijktijdig toedienen van nebivolol en nicardipine verhoogt de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen licht, zonder dat het klinische effect verandert. Gelijktijdig toedienen 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

Gebruik tijdens zwangerschap

Nebivolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het verminderen reduceren bètablokkers placentaire perfusie, wat kan leiden tot achterblijvende groei, intra-uterien foetaal overlijden, abortus of vroeggeboorte. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen voorkomen bij de foetus en de pasgeborene. Indien behandeling met bèta-adrenoreceptorblokkers nodig is, zijn bèta-selectieve adrenoreceptorblokkers te prefereren.

Nebivolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is. Indien behandeling met nebivolol noodzakelijk geacht wordt, moeten de bloeddorstrooming tussen placenta en baarmoeder en de groei van de foetus nauwlettend geobserveerd worden. Indien er schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus waargenomen worden, moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De pasgeborene moet nauwlettend geobserveerd worden. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie treden gewoonlijk binnen de eerste 3 dagen op.

Gebruik tijdens borstvoeding

Dierproeven hebben aangetoond dat nebivolol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of dit medicijn wordt uitgescheiden in humane moedermelk. De meeste bètablokkers, met name lipofiele verbindingen zoals nebivolol met zijn actieve metabolieten, komen in variabele hoeveelheden voor in moedermelk. Daarom wordt het gebruik van nebivolol tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 aangetoond dat nebivolol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Tijdens het besturen van voertuigen en bedienen van machines dient rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat duizeligheid en vermoeidheid incidenteel kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen voor hypertensie en CHF zijn apart vermeld, door het verschil in de onderliggende aandoeningen.

Hypertensie

De waargenomen bijwerkingen worden in onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar systeem/orgaanklassen en gerangschikt op frequentie:

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Angio-oedeem,

				overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderde visus		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, verminderde AV geleiding/ AV block		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmsstelselaandoeningen	constipatie, misselijkheid, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid-en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemach-tige huiduitslag	verergerde psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, oedeem			

De volgende bijwerkingen zijn ook waargenomen bij sommige bèta-adrenerge antagonisten: hallucinaties, psychosen, verwardheid, koude/cyanotische extremiteiten, fenomeen van Raynaud, droge ogen en oculomuocutane toxiciteit van het type practolol.

Chronisch hartfalen

De gegevens over bijwerkingen bij CHF patiënten komen van één placebogecontroleerde klinische studie van 1067 patiënten behandeld met nebivolol en 1061 patiënten met een placebo. In dit onderzoek gaven in totaal 449 Nebivolol patiënten (42.1%) aan tenminste mogelijk causaalgerelateerde bijwerkingen te hebben in vergelijking met 334 placebo patiënten (31.5%). De meest voorkomende bijwerkingen bij Nebivolol patiënten waren bradycardie en duizeligheid, beide voorkomend bij ongeveer 11% van de patiënten. De overeenkomende frequenties bij de placebo patiënten waren respectievelijk 2% en 7%.

Bijwerkingen (tenminste mogelijk geneesmiddel-gerelateerd) met de volgend incidenties werden gemeld die als relevant worden beschouwd voor de behandeling van chronisch hartfalen:

- Verergering van hartfalen kwam voor bij 5.8% van de nebivolol patiënten in vergelijking met 5.2% van de placebo patiënten.
- Orthostatische hypotensie kwam voor bij 2.1% van de nebivolol patiënten in vergelijking met 1.0% van de placebo patiënten.
- Geneesmiddelintolerantie kwam voor bij 1.6% van de nebivolol patiënten in vergelijking met 0.8% van de placebo patiënten.
- Eerstegraads atrioventriculair block kwam voor bij 1.4% van de nebivolol patiënten in vergelijking met 0.9% van de placebo patiënten.

- Oedeem in de onderste extremiteiten kwam voor bij 1.0% van de neбиволол patiënten in vergelijking met 0.2% van de placebo patiënten.

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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met neбиволол.

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 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 bètablokkerende effect kan worden tegengegaan door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, in een aanvangsdosis van ongeveer 5 µg/min, of van dobutamine, in een aanvangsdosis van 2,5 µg/min, tot het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline met dopamine worden gecombineerd. Als dat ook niet het gewenste effect oplevert, kan intraveneuze toediening van glucagon in een dosis van 50 à 100 µg/kg i.v. worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en - indien vereist - worden gevolgd door intraveneuze infusie van glucagon à 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokkers, ATC code: C07AB12

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

- Het is een competitieve en selectieve bèta₁-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 neбиволол-doses verlagen de hartfrequentie en de bloeddruk in rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensiepatiënten. Bij chronische behandeling blijft het antihypertensieve effect gehandhaafd.

Bij therapeutische doses neбиволол treedt geen alfa-adrenerg antagonisme op.

Tijdens acute en chronische behandeling met neбиволол bij hypertensiepatiënten is de systemische vasculaire weerstand verminderd. Ondanks een verlaging van de hartfrequentie, kan de verlaging van cardiale output tijdens rust en inspanning beperkt zijn door een toename van het slagvolume. De

klinische relevantie van deze hemodynamische verschillen in vergelijking met andere bètareceptor antagonist is niet vastgesteld.

Bij hypertensiepatiënten verhoogt neбиволol de NO gemedieerde vasculaire respons op acetylcholine (ACh) die verminderd is bij patiënten met endotheliale disfunctie.

In een placebogecontroleerd mortaliteits-morbiditeitsonderzoek bij 2128 patiënten van 70 jaar en ouder (gemiddeld 75.2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen met of zonder verzwakte linker ventriculaire ejectie fractie (gemiddelde LVEF: $36 \pm 12.3\%$ met de volgende spreiding: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen 35% en 45% bij 25% van de patiënten en LVEF groter dan 45% bij 19% van de patiënten) over een gemiddelde periode van 20 maanden, verlengde neбиволol, toegevoegd aan de standaard therapie, de tijd tot overlijden of hospitalisering door cardiovasculaire oorzaken (primaire eindpunt voor werkzaamheid) significant met een relatieve risicoreductie van 14% (absolute reductie: 4.2%). Deze risicoreductie ontwikkelde zich na 6 maanden behandeling en hield aan gedurende de gehele behandeling (gemiddelde duur: 18 maanden). Het effect van neбиволol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linker ventriculaire ejectie fractie van de bestudeerde populatie. Het gunstige effect op alle mortaliteitsoorzaken was niet statistisch significant in vergelijking met placebo (absolute reductie: 2.3%).

Een daling van plotseling overlijden werd gezien bij patiënten behandeld met neбиволol (4.1% tov 6.6%, relatieve reductie van 38%)

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

Nebivolol wordt intensief gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxymetabolieten. Het metabolisme van neбиволol verloopt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering; tevens worden glucuronides van hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van neбиволol door aromatische hydroxylering is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme. De orale biologische beschikbaarheid van neбиволol is gemiddeld 12% bij snelle metabolisatoren, en is vrijwel volledig bij langzame metabolisatoren. Bij steady-state en bij eenzelfde dosis zijn de piekplasmaspiegels van onveranderd neбиволol ongeveer 23 maal hoger bij langzame metabolisatoren dan bij snelle metabolisatoren. Wanneer onveranderde stof plus actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piekplasmagehalte 1,3-1,4-voudig. Vanwege het verschil in metabolisatiesnelheid, dient de dosis van Nebivolol altijd aangepast te worden aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metabolisatoren kunnen daarom lagere doses behoeven.

Bij snelle metabolisatoren zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de neбиволol-enantiomeren ongeveer 10 uur. Bij langzame metabolisatoren is dat 3-5 maal zo lang. Bij snelle metabolisatoren zijn de bereikte plasmaspiegels van de R- en S-enantiomeer iets hoger dan die van de S- en R-enantiomeer. Bij langzame metabolisatoren is het verschil groter. Bij snelle metabolisatoren zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren ongeveer 24 uur en bij langzame metabolisatoren ongeveer tweemaal zo lang.

De meeste patiënten (snelle metabolisatoren) bereiken een steady-state-plasmaspiegel voor neбиволol binnen de 24 uur en voor de hydroxymetabolieten binnen enkele dagen.

Tussen 1 en 30 mg zijn de plasmaconcentraties proportioneel met de dosis. De farmacokinetiek van neбиволol wordt niet beïnvloed door de leeftijd.

In het plasma zijn de beide neбиволol-enantiomeren 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 faeces. 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Hypromellose 5 cps
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:

2 jaar

Fles:

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisterverpakkingen of polyethyleen flessen met polyethyleen tamper-evident sluiting en in een omdoos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 34556

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2009
Datum van laatste herziening: 30 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 26 maart 2025