1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nobiretic 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Nobiretic bevat 5 mg nebivolol (als nebivolol hydrochloride: 2,5 mg SRRR-nebivolol of d-nebivolol en 2,5 mg RSSS-nebivolol of l-nebivolol), en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 129,25 mg lactose (zie rubriek 4.4).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Nobiretic 5 mg / 12,5 mg: Nagenoeg roze, ronde, enigszins biconvexe filmomhulde tabletten gemarkeerd met “5/12.5” op één zijde en een breukstreep op de andere zijde.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.
Nobiretic 5 mg/12,5 mg vaste dosiscombinatie is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk voldoende onder controle is bij de gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Nobiretic 5 mg/12,5 mg is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk voldoende onder controle blijkt te zijn bij de gelijktijdige toediening van nebivolol 5 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg.
De dosering bedraagt 1 tablet (5 mg/12,5 mg) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde moment van de dag.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Nobiretic mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie ook 4.3 en 4.4).

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

Oudere personen
Omdat ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar beperkt is, is waakzaamheid geboden en dienen deze patiënten nauwlettend gevolgd te worden.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en veiligheid van Nobiretic bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt toediening aan kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Tabletten mogen tijdens de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere sulfonamidederivaten (aangezien hydrochloorthiazide een sulfonamidederivaat is).
- Stoornissen van de leverfunctie of leverinsufficiëntie.
- Anurie, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min.).
- Acuut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie van hartfalen waarvoor een inotrope behandeling noodzakelijk is.
- "Sick sinus"-syndroom, inclusief sino-atriaal blok.
- Tweede- en derdegraads atrioventriculair blok (zonder pacemaker).
- Bradycardie (hartfrequentie lager dan 60 slagen/minuut vóór het begin van de behandeling).
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg).
- Ernstige perifere circulatiestoornissen.
- Voorgeschiedenis van bronchospasme en astma bronchiale.
- Onbehandeld feochromocytoom.
- Metabole acidose.
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalcemie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in verband met elke monocomponent, zoals hieronder vermeld, moeten ook toegepast worden op de vaste combinatie van Nobiretic. Zie ook rubriek 4.8.

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

- *Anaesthesie:*
  Voortzetting van bètablokkade reduceert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als bètablokkade onderbroken wordt ter voor-

bereiding op een heelkundige ingreep, dan moet de behandeling met de bèta-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 bèta-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 bèta-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.
  Bèta-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.
  Bèta-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 atrioventriculair blok, omdat bètablokkers 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; bèta-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 rubriek 4.5.

- *Metabole en endocriene effecten:*
  Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegels bij de diabetespatiënt. 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 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 de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, omdat de luchtwegvernauwing kan toenemen.

  - *Andere:*

    Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bèta-adrenerge antagonisten alleen na grondige afweging gebruiken.
    Bèta-adrenerge antagonisten kunnen de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen.

Hydrochloorthiazide

- *Verminderde nierfunctie:*

Het volledig voordeel van de thiazide diuretica kan alleen verkregen worden als de nierfunctie niet verstoord is. Thiaziden kunnen bij patiënten met een nieraandoening azotemie versterken. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan deze werkzame stof tot cumulatieve effecten leiden. Als het niet-eiwitgebonden stikstofgehalte stijgt, wat betekent dat de nierfunctie progressief verslechtert, moet de behandeling zorgvuldig worden heroverwogen, en moet worden overwogen de behandeling met het diureticum te staken.

- *Metabole en endocriene effecten:* Behandeling met een thiazide kan tot een

verminderde glucosetolerantie leiden. Het kan nodig zijn de dosering van insuline of van orale bloedglucoseverlagende middelen aan te passen (zie rubriek 4.5). Latente diabetes mellitus kan tijdens behandeling met thiaziden manifest worden.
Tijdens behandeling met thiazidediuretica kan zich een stijging voordoen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels. Bij sommige patiënten kan behandeling met een thiazide leiden tot hyperurikemie en/of jicht.

- *Verstoring van de elektrolytenbalans:* Zoals geldt voor alle patiënten die met een diureticum worden behandeld, moeten op gezette tijden de serumelektrolyten worden bepaald.

Thiaziden, en dus ook hydrochloorthiazide, kunnen de water- en elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie, en hypochloremische alkalose). Tekenen die wijzen op een verstoorde water- en elektrolytenbalans zijn: droge mond, dorst, gevoel van zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of kramp, vermoeid gevoel in de spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en maagdarmklachten, zoals misselijkheid of braken.
De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met forse diurese, patiënten die onvoldoende elektrolyten binnenkrijgen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden of ACTH (zie rubriek 4.5). Patiënten met een syndroom waarbij de QT-tijd is verlengd, hetzij congenitaal, hetzij iatrogeen, hebben in het bijzonder een hoog risico in geval van hypokaliëmie. Hypokaliëmie verhoogt de cardiotoxiciteit van digitalis glycosiden en het risico op hartaritmie. Frequentere controles van de plasmaspiegels van kalium zijn aangewezen bij patiënten met risico op hypokaliëmie; deze monitoring moet gestart worden in de week na het begin van de behandeling.
Hyponatriëmie door te sterke verdunning kan tijdens warm weer optreden bij patiënten met oedeem. Een chloridetekort is doorgaans mild en vereist meestal geen behandeling.
Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium met de urine verminderen; dit kan leiden tot een periodieke geringe verhoging van het serumcalcium, in afwezigheid van bekende stoornissen van de calciumstofwisseling. Een uitgesproken hypercalciëmie kan een teken zijn van nog niet gediagnostiseerde hyperparathyreoïdie. Voordat de bijschildklierfunctie wordt getest moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.
Het is aangetoond dat thiaziden de uitscheiding van magnesium met de urine versterken, met mogelijk hypomagnesiëmie als gevolg.

- *Lupus erythematosus:* Verergering of activering van systemische lupus

erythematosus is gemeld bij gebruik van thiaziden.

- *Dopingonderzoek:* Het hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan leiden tot een positieve uitslag van dopingonderzoek.

- *Overige:* Bij patiënten met of zonder allergie of astma bronchiale in de anamnese kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen.

In zeldzame gevallen werden fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd met thiazide diuretica (zie rubriek 4.8). Als er fotosensibiliteitsreacties optreden tijdens de behandeling, is het aanbevolen om de behandeling stop te zetten. Als het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling opnieuw toe te dienen, is het aanbevolen om de blootgestelde zones te beschermen tegen de zon of tegen kunstmatig UVA-licht.

- *Proteïnegebonden* jodium: Thiaziden kunnen de proteïne gebonden jodiumspiegels verlagen zonder tekens van schildklierstoornissen.

- *Niet-melanome huidkanker:* Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC. Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

- *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:*

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.
Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat erin om inname van het geneesmiddel zo snel mogelijk stop te zetten. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide of penicilline-allergie omvatten.

- *Acute respiratoire toxiciteit*

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Nobiretic te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Combinatie nebivolol/hydrochloorthiazide
Naast de waarschuwingen in verband met de monocomponenten, zijn de volgende waarschuwingen specifiek van toepassing op Nobiretic:

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

- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, d.w.z. dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

Nebivolol
De volgende interacties gelden voor bèta-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 rubriek 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 bètablokkers worden behandeld kan tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok leiden (zie rubriek 4.4).

Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen

verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). De kans op “rebound hypertensie” kan toenemen als een behandeling plotseling wordt afgebroken, vooral indien voorafgaand aan het stoppen van een behandeling met een bètablokker.

- Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is
Anti-arrhythmica van klasse III (amiodaron): mogelijke potentiëring van het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd.

Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica: simultaan 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 plotseling stoppen van bètablokkerbehandeling moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht als de patiënt Nobiretic gebruikt.

Insuline en orale antidiabetica: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de bloedglucose-spiegel, kan simultane toediening bepaalde symptomen van hypoglykemie (palpitaties, tachycardie) maskeren. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonylureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

Baclofen (antispasmodisch geneesmiddel), amifostine (antineoplastisch hulpmiddel): gelijktijdig gebruik met antihypertensiva zal waarschijnlijk de daling in bloeddruk doen toenemen. Daarom moet de dosis van de antihypertensieve medicatie naargelang worden aangepast.

- Combinaties die in acht moeten genomen worden
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 antidepressiva, barbituraten en fenothiazinen): simultane toediening kan het hypotensieve effect van de bètablokkers versterken (additief effect).

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

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

Hydrochloorthiazide
Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

- Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen
Lithium: De renale klaring van lithium is verminderd door thiaziden en bijgevolg kan het risico op lithium toxiciteit verhoogd zijn indien het wordt gebruikt in combinatie met hydrochloorthiazide. Derhalve wordt het gebruik van Nobiretic in combinatie met lithium niet aanbevolen. Indien het gebruik van een dergelijke combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, is een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden: Het kaliumverliezend effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan versterkt zijn door de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroïden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, natrium penicilline G of salicylzuurderivaten. Derhalve wordt een dergelijk gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

- Gelijktijdig gebruik dat voorzichtigheid vereist
Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID): NSAIDs (d.w.z. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2 remmers en niet-selectieve NSAIDs) kunnen het antihypertensief effect van thiazide diuretica verminderen.

Calciumzouten: Thiaziden kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien het nodig is calciumsupplementen voor te schrijven dan moet ook het serumcalcium gemonitord worden en op basis hiervan zal de dosis calcium aangepast worden.

Digitalisglycosiden: Thiaziden-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van een digitalis geïnduceerde hartritmestoornis bevorderen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed: Regelmatige controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Nobiretic gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (bv. digitalis glycosiden en anti-arrhythmica) en met de volgende torsades de pointes (ventriculaire tachycardie)-inducerende geneesmiddelen (waaronder enkele anti-arrhythmica), daar hypokaliëmie een predisponerende factor is voor het ontstaan van torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia anti-arrhythmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III anti-arrhythmica (bv. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige anti-psychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamycine i.v.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine): Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan versterkt worden door hydrochloorthiazide.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale geneesmiddelen en insuline): Behandeling met thiaziden kan de glucose tolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabetisch geneesmiddel kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine: Het gebruik van metformine moet voorzichtig gebeuren wegens het risico op melkzuurvergiftiging door hydrochloorthiazide geïnduceerd nierfalen.

Bètablokkers en diazoxide: Het hyperglycemisch effect van andere bètablokkers dan nebivolol en diazoxide kan versterkt zijn door thiaziden.

Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline): Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderen.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol): Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn daar hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecid of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van thiaziden kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine: Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Salicylaten: Hydrochloorthiazide kan het toxisch effect op het centraal zenuwstelsel van hoge dosissen salicylaten versterken

Ciclosporine: Gelijktijdige behandeling met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties doen toenemen.

Joodhoudende contraststoffen: In geval van dehydratatie geïnduceerd door diuretica, bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij hoge dosissen joodhoudende producten. De patiënten moeten gerehydrateerd worden voor de toediening.

Potentiële interacties gerelateerd aan zowel nebivolol als hydrochloorthiazide:

- Gelijktijdig gebruik in acht te nemen
Andere antihypertensiva: er kunnen additieve hypotensieve effecten of potentiëring optreden bij gelijktijdige behandeling met andere antihypertensiva.

Antipsychotica, tricyclische antidepressiva, barbituraten, narcotica en alcohol: de gelijktijdige toediening van Nobiretic met deze geneesmiddelen kan het hypotensief effect versterken en/of leiden tot posturale hypotensie.

Farmacokinetische interacties:

Nebivolol
Aangezien nebivolol gemetaboliseerd wordt via het isoenzym CYP2D6, kan gelijktijdige toediening van stoffen die dit enzym remmen, in het bijzonder 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 Nobiretic 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 nicardipine 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.

Hydrochloorthiazide
De absorptie van hydrochloorthiazide is verstoord in aanwezigheid van anionenuitwisselaars (bv. *cholestyramine en colestipol harsen)*.

Cytotoxische middelen: Bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en cytotoxische middelen (*bv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat*) is verhoogde beenmergtoxiciteit (in het bijzonder granulocytopenie) te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er bestaan geen toereikende gegevens over het gebruik van Nobiretic bij zwangere vrouwen. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan met de twee individuele componenten naar de effecten van de combinatie van nebivolol en hydrochloorthiazide op de reproductie (zie rubriek 5.3).

Nebivolol
Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van nebivolol tijdens de zwangerschap bij de mens om zijn potentiële schadelijkheid te bepalen. Echter, nebivolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. In het algemeen verminderen bètablokkers 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 bètablokkers noodzakelijk is moet bij voorkeur voor een $bèta_1$-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 opgevolgd. Verandering van de behandeling moet worden overwogen als er schadelijke effecten op zwangerschap en de foetus zijn. De pasgeboren zuigeling moet zorgvuldig worden gecontroleerd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn in het algemeen binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Hydrochloorthiazide
Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.
Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.
Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding
Het is onbekend of nebivolol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben aangetoond dat nebivolol wordt uitgescheiden in de moedermelk. De meeste bètablokkers, vooral lipofiele stoffen als nebivolol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel de precieze hoeveelheid kan variëren. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Grote hoeveelheden thiaziden veroorzaken intense diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Nobiretic tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Nobiretic gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, dan moeten de doses zo laag mogelijk gehouden worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men er echter rekening mee houden dat er incidenteel duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden bij het gebruik van antihypertensiva.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden apart vermeld voor elk werkzaam bestanddeel.

Nebivolol

De bijwerkingen gemeld na toediening van nebivolol alleen, 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 (≥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	
Oog-aandoeningen		verminderd zicht		
Hart- aandoeningen		bradycardie, hartinsufficiëntie, vertraagde AV geleiding/AV-blok		
Bloedvat-aandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspnoe	bronchospasme		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		pruritus, erythemateuze uitslag	exacerbatie van psoriasis	urticaria
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	vermoeidheid, oedeem			

De volgende bijwerkingen zijn ook met enkele bètablokkers gemeld: hallucinaties, psychosen, verwarring, koude/cyanotische extremiteiten, Raynaud-fenomeen, droge ogen en oculo-mucocutane toxiciteit van het type practolol.

Hydrochloorthiazide
De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen omvatten:
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Frequentie 'niet bekend': niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).
Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: leukopenie, neutropenie, agranulocytose, thrombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmerginsufficiëntie.
Immuunsysteemaandoeningen: anafylactische reactie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen: anorexie, dehydratatie, jicht, diabetes mellitus, metabole alkalose, hyperurikemie, elektrolytenstoornissen (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypochloremie, hypercalcemie), hyperglykemie, hyperamylasemie.
Psychische stoornissen: apathie, verwarde toestand, depressie, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen.
Zenuwstelselaandoeningen: convulsies, verminderd bewustzijnsniveau, coma, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, parese.
Oogaandoeningen: frequentie 'niet bekend': choroïdale effusie, acute myopie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.
Xanthopsie, wazig zicht, myopie (verergerd), verminderde traanvorming.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo.
Hartaandoeningen: hartaritmieën, palpitaties.
Bloedvataandoeningen: orthostatische hypotensie, thrombose, embolie, shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: respiratory distress, pneumonitis, interstitiële longziekte, longoedeem.
Frequentie 'zeer zelden': 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen: droge mond, misselijkheid, braken, last van de maag, diarree, constipatie, buikpijn, paralytische ileus, flatulentie, sialoadenitis, pancreatitis.
Lever- en galaandoeningen: cholestatische geelzucht, cholecystitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen: pruritus, purpura, urticaria, fotosensibiliteitsreactie, rash, cutane lupus erythematodes, necrotiserende vasculitis, toxische epidermale necrolyse.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: spierspasmen, myalgie.
Nier- en urinewegaandoeningen: nierfunctiestoornissen, acute nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, glycosurie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: erectiestoornissen.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, pyrexie, vermoeidheid, dorst.
Onderzoeken: veranderingen in het elektrocardiogram, gestegen cholesterolspiegels, gestegen triglyceridenspiegels.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen
Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol. Symptomen van overdosering van bètablokkers zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme en acute hartinsufficiëntie.
Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met verlies van elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van buitensporige diurese. De meest frequente tekens en symptomen van overdosering met hydrochloorthiazide zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of hartaritmieën in associatie met het gelijktijdig gebruik van digitalis glycosiden of sommige anti-arrhythmica versterken.

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. De serumelektrolyten en het creatinine moeten regelmatig worden bepaald. 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. De elektrolytenstoornissen moeten gecorrigeerd worden. Het bètablokkerend 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 hardnekkige 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 categorie: Selectieve bètablokkers en thiaziden
ATC code: C07BB12

Nobiretic is een combinatie van nebivolol, een selectieve bèta-receptor-antagonist, en hydrochloorthiazide, een thiazide diureticum. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk meer wordt verlaagd dan door iedere component afzonderlijk.

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 bèta-receptor-antagonist: 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 bèta$_1$-receptor-antagonisten 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 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.

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van elektrolyten reabsorptie, wat rechtstreeks de excretie van natrium en chloor in ongeveer gelijke hoeveelheden verhoogt. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit en verhoogt de aldosteronsecretie, met als gevolg stijgingen van het urinair kalium en verlies van bicarbonaat, en dalingen van het serumkalium. Met hydrochloorthiazide komt de diurese ongeveer na 2 uur op gang en het piekeffect treedt op ongeveer 4 uur na toediening, terwijl de werking ongeveer 6-12 uur blijft aanhouden.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Één onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van nebivolol en hydrochloorthiazide heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van één van beide werkzame bestanddelen. De combinatietablet is bio-equivalent aan de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke bestanddelen.

Nebivolol

Absorptie
De beide nebivolol enantiomeren worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedselinname; nebivolol kan zowel tijdens de maaltijd als tussen de maaltijden door worden ingenomen.
De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol is gemiddeld 12% bij snelle metaboliseerders en 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 nebivolol telkens aangepast te worden aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere dosissen behoeven.

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.

Distributie
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%.

Biotransformatie
Nebivolol wordt intensief gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxy-metabolieten. De metabolisatie van nebivolol verloopt via alicyclische en aromatische hydroxylering, N-dealkylering en glucuronidering, tevens worden glucuronides van hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol bij aromatische hydroxylering is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme.

Eliminatie
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.
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.

Hydrochloorthiazide

Absorptie
Hydrochloorthiazide wordt goed geabsorbeerd (65 tot 75 %) na orale toediening. De plasmaconcentraties staan in lineair verband met de toegediende dosis. De absorptie van hydrochloorthiazide is afhankelijk van de duur van de passage door de darm en is hoger wanneer de passage door de darm langzaam is, bijvoorbeeld bij toediening met voedsel. Wanneer de plasmaspiegels gedurende minstens 24 uur werden gevolgd, werd een halfwaardetijd waargenomen tussen 5,6 en 14,8 uur en werden plasmapieken waargenomen binnen 1 en 5 uur na toediening.

Distributie
Hydrochloorthiazide is voor 68 % gebonden aan plasma-eiwitten en zijn schijnbare distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 1/kg. Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière.

Biotransformatie
Hydrochloorthiazide wordt zeer slecht gemetaboliseerd. Bijna al het hydrochloorthiazide wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie
Hydrochloorthiazide wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Meer dan 95% hydrochloorthiazide komt ongewijzigd in de urine binnen 3-6 uur na een orale dosis. Bij patiënten met een nierziekte zijn de plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide verhoogd en is de halfwaardetijd verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens van een combinatie van nebivolol en hydrochloorthiazide. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en het carcinogeen potentieel van de individuele componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Polysorbaat 80 (E433)
Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Natriumcroscarmellose (E468)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling
Hypromellose (E464)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Macrogol 40 stearaat Type I (E431)
Titaniumdioxide (E171)
Karmijnen (karmijnzuur aluminiumlak, E120)

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 blisterverpakking (PP/COC/PP/Aluminium).
Verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 90 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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 Luxembourg

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

België
BE335991

Luxemburg
Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:

- 2009080046

Nationale nummers:

- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 7 tabletten: 0522814
- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 14 tabletten: 0522828
- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 28 tabletten: 0522831
- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 30 tabletten: 0522845
- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 56 tabletten: 0522859
- Nobiretic 5mg/12,5mg tabletten – 90 tabletten: 0522862

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2009
Datum van laatste verlenging: 30 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

05/2025