

**Gerenvooiderde versie**

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nebivolol Teva 5 mg, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Hulpstof met bekend effect: 192,4 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Ronde, witte, biconvexe tabletten met een diameter van 9 mm, met kruisgleuf aan één kant en gemarkeerd met 'N 5' aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke helften en kwarten worden verdeeld.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

Behandeling van stabiel mild en matig chronisch hartfalen als aanvulling op standaardbehandelingen bij patiënten ouder dan 70 jaar.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

**Dosering**

Hypertensie

*Volwassenen*

De dosering is een tablet (5 mg) per dag, bij voorkeur elke dag op dezelfde tijd.

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

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

*Combinatie met andere antihypertensiva*

Bètablokkers kunnen als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt. Tot op heden is alleen een additioneel bloeddrukverlagend effect waargenomen als nebivolol wordt gecombineerd met hydrochloorthiazide 12,5-25 mg.

*Nierfunctiestoornis*

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

*Leverfunctiestoornis*

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie of verstoorde leverfunctie. Daarom is het gebruik van nebivolol bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

*Ouderen*

De aanbevolen startdosering bij patiënten ouder dan 65 jaar is 2,5 mg per dag. Zo nodig kan de dagelijkse dosis worden verhoogd naar 5 mg. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar moet echter met voorzichtigheid worden gehandeld en moeten deze patiënten nauwlettend gevolgd worden.

*Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van nebivolol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om deze reden is dit geneesmiddel niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten.

Chronisch hartfalen (CHF)

Bij het behandelen van chronisch hartfalen moet begonnen worden met het geleidelijk titreren van de dosering tot de optimale individuele onderhoudsdosering wordt bereikt.

Patiënten moeten stabiel chronisch hartfalen hebben waarbij geen acuut falen is opgetreden in de laatste zes weken. Het wordt aanbevolen om de behandeling te laten doen door een arts die ervaren is in de bewaking van chronisch hartfalen.

Bij patiënten die behandeld worden met cardiovasculaire geneesmiddelen waaronder diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten moet de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd zijn in de twee weken voorafgaand aan het begin van de behandeling met nebivolol.

De initiële titratie moet de volgende stappen volgen met 1-2 weken tussenpoos, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt:

**Gerenvooide versie**

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

1,25 mg nebivolol, dient te worden verhoogd naar 2,5 mg nebivolol eenmaal daags, dan naar 5 mg eenmaal daags en dan naar 10 mg eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg nebivolol eenmaal daags.

De start van de behandeling en elke dosisverhoging moet gebeuren onder toezicht van een ervaren arts gedurende een periode van tenminste 2 uur om zeker te stellen dat de klinische status (in het bijzonder met betrekking tot bloeddruk, hartslag, geleidingsstoornissen, tekenen die wijzen op verergeren van hartfalen) stabiel blijft.

Het optreden van bijwerkingen kan een beletsel zijn om de patiënt te behandelen met de maximale aanbevolen dosering. Zo nodig kan de bereikte dosis ook stap voor stap verlaagd worden en opnieuw worden ingesteld indien passend.

Als tijdens de titratiefase het hartfalen verergert of intolerantie optreedt, wordt aanbevolen om de dosis nebivolol eerst te verlagen of om zo nodig onmiddellijk te stoppen (in geval van ernstige hypotensie, verergeren van hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is meestal langdurig.

Het wordt niet aangeraden om de behandeling met nebivolol plotseling stop te zetten, omdat dit kan leiden tot een voorbijgaande verergering van hartfalen. Als het nodig is om te stoppen, moet de dosering geleidelijk worden verlaagd door wekelijks te halveren.

*Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij milde of matige nierinsufficiëntie, omdat het titreren naar de maximaal getolereerde dosis individueel wordt aangepast. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serum creatinine  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). Daarom wordt het gebruik van nebivolol bij deze patiënten niet aangeraden.

*Leverfunctiestoornis*

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

*Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig, omdat het titreren naar de maximaal getolereerde dosis individueel wordt aangepast.

*Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van nebivolol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Om deze reden is dit geneesmiddel niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten.

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik. De tablet moet met voldoende vloeistof worden doorgeslikt (bv. een vol glas water). De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Leverinsufficiëntie of leverfunctiestoornis.
- Acut hartfalen, cardiogene shock of episoden van gedecompenseerd hartfalen waarvoor intraveneuze inotrope behandeling.

Zoals bij andere bètablokkers is neбиволол ook gecontra-indiceerd bij:

- "sick sinus"-syndroom, waaronder sino-atriaal blok
- tweede- en derdegraads atrioventriculaire blok (zonder pacemaker)
- voorgeschiedenis van bronchospasme en bronchiaal astma
- onbehandeld feochromocytoom
- metabole acidose
- bradycardie (hartslag < 60 bpm voor het begin van de behandeling)
- hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm Hg)
- ernstige perifere bloedsomloopstoornissen.

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

Zie ook rubriek 4.8.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing voor bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

#### *Anesthesie*

Het voortzetten van de bètablokkade vermindert de kans op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als de bètablokkade wordt onderbroken bij de voorbereiding op een operatie, moet de bèta-adrenerge antagonist tenminste 24 uur van tevoren worden gestopt.

Er moet voorzichtigheid in acht worden genomen met bepaalde anesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan tegen vagale reacties beschermd worden door intraveneuze toediening van atropine.

#### *Cardiovasculair*

Over het algemeen moeten geen bèta-adrenerge antagonisten gebruikt worden bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen (CHF), tenzij hun toestand gestabiliseerd is.

Bij patiënten met een ischemische hartaandoening, moet een behandeling met een bèta-adrenerge

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

antagonist geleidelijk worden afgebouwd, bv. gedurende 1-2 weken. Zo nodig moet tegelijkertijd vervangende behandeling worden ingesteld om exacerbatie van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie induceren: als de pols lager wordt dan 50-55 bpm in rust en/of als de patiënt symptomen bemerkt die duiden op bradycardie moet de dosering verlaagd worden.

Bèta-adrenerge antagonisten moeten voorzichtig gebruikt worden:

- bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat deze aandoeningen kunnen verergeren;
- bij patiënten met eerstegraads atrioventriculair blok, vanwege het negatieve effect van bètablokkers op de geleidingstijd;
- bij patiënten met Prinzmetal angina vanwege ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagaders die gemedieerd wordt door de alfareceptor; bèta-adrenerge antagonisten kunnen het aantal en de duur van de angina-aanvallen verhogen.

De combinatie van nebivolol met calciumkanaalantagonisten van het verapamil en diltiazem type, met klasse I anti-aritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen, zie voor meer bijzonderheden rubriek 4.5.

*Metabool/Endocrinologisch*

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegel bij diabetespatiënten. Er moet echter worden opgelet bij diabetespatiënten, omdat nebivolol bepaalde symptomen van hypoglykemie kan maskeren (tachycardie, palpitations).

Bèta-adrenerge blokkerende middelen kunnen symptomen van tachycardie maskeren bij hyperthyroïdie. Plotseling stoppen kan de symptomen intensiveren.

*Respiratoir*

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen moeten bèta-adrenerge antagonisten voorzichtig gebruikt worden omdat vernauwing van de luchtwegen verergerd kan worden.

*Overige*

Patiënten met psoriasis in de voorgeschiedenis mogen alleen na zorgvuldige overweging bèta-adrenerge antagonisten nemen.

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

In het begin van de behandeling van Chronisch Hartfalen met nebivolol is regelmatige controle nodig. Zie voor dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. Stoppen met de behandeling mag niet plotseling worden gedaan, tenzij duidelijk geïndiceerd. Zie voor meer informatie rubriek 4.2.

NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Hulpstoffen

*Natrium*

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

*Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Farmacodynamische interacties

De volgende interacties zijn in het algemeen van toepassing voor bèta-adrenerge antagonisten.

Combinaties die niet worden aanbevolen

*Klasse I anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon):* mogelijke potentiëring van het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd en mogelijke toename van het negatief inotrope effect (zie rubriek 4.4).

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

*Centraal werkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine):* gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympatische tonus (verlaging hartfrequentie en hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). De kans op "rebound hypertensie" kan toenemen als een behandeling plots wordt afgebroken, vooral als dat gebeurt vlak voor het stoppen van een behandeling met een bèta-blokker.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

*Klasse III anti-aritmica (amiodaron):* mogelijke potentiëring van het effect op atrio-ventriculaire geleidingstijd.

*Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica:* gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico van hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen geldt dat plotseling stoppen met de beta-blokkerbehandeling moet worden vermeden. Als de patiënt Nebivolol Teva gebruikt, moet de anesthesist hiervan op de hoogte worden gebracht.

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

*Insuline en orale antidiabetica*: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de glucosespiegels, kan gelijktijdige toediening bepaalde symptomen van hypoglykemie (palpaties, tachycardie) maskeren.

*Baclofen (geneesmiddel tegen spasmen), amifostine (antineoplastisch middel)*: gelijktijdig gebruik met antihypertensieva kan een sterke daling van de bloeddruk veroorzaken. Om deze reden moet de dosis van antihypertensieva worden aangepast.

Combinaties die overwogen kunnen worden

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

*Antipsychotica, antidepressiva (tricycliden, barbituraten en fenothiazines)*: gelijktijdig gebruik kan het hypotensieve effect van de betablokkers (additief effect) vergroten.

*Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)*: geen effect op het bloeddrukverlagende effect van nebivolol.

*Sympathomimetica*: gelijktijdig gebruik kan het effect van bèta-adrenerge antagonisten tegenwerken. Bèta-adrenerge middelen kunnen tot ongehinderde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica leiden met zowel alfa- als bèta-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, met name paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine leiden tot verhoogde plasmaspiegels van nebivolol en daarmee tot een verhoogde kans op excessieve bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegel van nebivolol, zonder het klinische effect te beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van ranitidine had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol.

De beide middelen kunnen gelijktijdig worden voorgeschreven, mits nebivolol tijdens de maaltijd wordt ingenomen en er een antacidum tussen de maaltijden door wordt ingenomen.

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

De combinatie van nebivolol en nicardipine deed de plasmaspiegel van beide producten licht stijgen, maar dit had geen invloed op het klinische effect.

Gelijktijdige toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide had geen invloed op de farmacokinetiek van nebivolol.

Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine.

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

##### ***Zwangerschap***

Nebivolol heeft farmaceutische effecten die schadelijk kunnen zijn tijdens de zwangerschap en/of voor de foetus/baby. Over het algemeen verminderen beta-blokkers de perfusie van de placenta, hetgeen in verband is gebracht met met groeivertraging, intra-uterine dood, abortus of vroegtijdige bevalling. Er kunnen bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) bij de foetus of neonaat optreden. Als behandeling met bèta-blokkers nodig is, verdienen bèta1-selectieve blokkers de voorkeur.

Nebivolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Als behandeling met nebivolol noodzakelijk wordt gevonden, moeten de uteroplacentale bloeddorstrooming en de foetale groei worden gecontroleerd. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De pasgeborene baby moet nauwgezet worden gecontroleerd. Verschijnselen van hypoglykemie en bradycardie kunnen over het algemeen binnen de eerste 3 dagen worden verwacht.

##### ***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 bèta-blokkers, vooral lipofiele stoffen als nebivolol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel in een variabele mate. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Daarom mogen moeders die nebivolol nemen geen borstvoeding geven.

##### ***Vruchtbaarheid***

Nebivolol had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten, behalve bij doseringen die enkele malen hoger waren dan de aanbevolen maximale dosis voor de mens, toen werden schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij ratten en muizen waargenomen. Het effect van nebivolol op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Uit farmacodynamische studies is gebleken dat nebivolol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines moet er rekening



**Gerenvooidere versie**

<b>NEBIVOLOL TEVA 5 MG tabletten</b>	
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum : 27 februari 2024</b>
<b>1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Bladzijde : 9</b>

mee gehouden worden dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor hypertensie en CHF zijn apart vermeld, vanwege de verschillen in de onderliggende aandoeningen.

##### Hypertensie

ORGAANSYSTEEM	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen				angio-oedeem, overgevoeligheid
Psychische stoornissen		nachtmerries, depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie		syncope	
Oogaandoeningen		verminderd zicht		
Hartaandoeningen		bradycardie, hartfalen, vertraagde AV-geleiding/AV-blok		
Bloedvataandoeningen		hypotensie, (toename van) claudicatio intermittens		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspnoe	bronchospasme		
Maagdarmstelselaandoeningen	constipatie, misselijkheid, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, erythemateuze huiduitslag	verergering van psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, oedeem			

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

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

Chronisch hartfalen

Uit een placebo-gecontroleerde klinische studie met 1067 patiënten die nebivolol en 1061 patiënten die placebo kregen, zijn gegevens over bijwerkingen bij patiënten met chronisch hartfalen bekend. In deze studie meldden in totaal 449 nebivololpatiënten (42,1%) bijwerkingen met ten minste een mogelijk causaal verband, vergeleken met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gemelde bijwerkingen door nebivololpatiënten waren bradycardie en duizeligheid, die beide bij ongeveer 11% van de patiënten voorkwamen. De overeenkomstige frequenties bij placebopatiënten waren respectievelijk circa 2% en 7%.

De volgende incidenties werden gemeld voor bijwerkingen (in elk geval mogelijk gerelateerd aan het geneesmiddel) 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

*Symptomen*

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

*Behandeling*

In geval van overdosering of overgevoeligheid moet de patiënt onder strikt toezicht worden gehouden en op de intensive care afdeling worden behandeld. De bloedsuikerspiegel moet worden gecontroleerd. Absorptie van geneesmiddelresten die zich nog in het maag-darmstelsel 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

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

behandeld door toediening van atropine of methylatropine. Hypotensie en shock moeten met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen worden behandeld. Het bèta-blokkerend effect kan worden tegengegaan door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, met een startdosis van ongeveer 5 µg/minuut, of dobutamine, met een startdosis van ongeveer 2,5 µg/minuut, tot het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine. Als dat niet het beoogde effect oplevert, dan kan intraveneuze toediening van glucagon met een dosis van 50-100 µg/kg worden overwogen. Zo nodig moet de injectie binnen het uur worden herhaald en (indien nodig) worden gevolgd door intraveneuze infusie van 70 µg/kg/uur glucagon. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker worden ingebracht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bèta-blokkers, 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 bèta-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.

#### Farmacodynamische effecten

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

Bij therapeutische doses van nebivolol treedt geen alfa-adrenerg antagonisme op.

Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensiepatiënten met nebivolol vermindert de systemische vasculaire weerstand. 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<sub>1</sub>-receptorantagonisten is niet geheel vastgesteld.

Bij hypertensiepatiënten versterkt nebivolol de door stikstofmonoxide (NO) gemedieerde vasculaire reactie op acetylcholine (ACh), die bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel vermindert is.

NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebo-gecontroleerde mortaliteit-morbiditeitsstudie bij 2128 patiënten  $\geq$  70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linkerventrikel-ejectiefraction (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 maanden behandeling en bleef de gehele behandelduur bestaan (mediane duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, sekse of linkerventrikel ejectiefraction van de studiepopulatie. Het gunstige effect op de totale mortaliteit 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 heeft.

*In vitro* en *in vivo* dierproeven hebben uitgewezen dat nebivolol in farmacologische doses geen membraanstabilerende werking heeft.

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### **Absorptie**

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.

### **Biotransformatie**

Nebivolol wordt uitgebreid gemetaboliseerd, deels tot actieve hydroxymetabolieten. Nebivolol wordt gemetaboliseerd via alicyclische en aromatische hydroxylatie, N-dealkylatie en glucuronidering; tevens worden glucuroniden van de hydroxymetabolieten gevormd. Het metabolisme van nebivolol via aromatische hydroxylatie is onderhevig aan CYP2D6-afhankelijk genetisch oxidatief polymorfisme. De orale biologische beschikbaarheid van nebivolol is gemiddeld 12% bij snelle metabolisierders en is vrijwel volledig bij langzame metabolisierders. Bij steady state en bij een zelfde dosis zijn de piekplasmaspiegels van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger in langzame metabolisierders

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

dan in snelle metaboliseerders. Als zowel onveranderde stof als actieve metaboliëten worden beschouwd, is het verschil in piekplasmagehalte 1,3 tot 1,4-voudig. Vanwege de variatie in metabolisatiesnelheden, moet de dosis van nebivolol altijd worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere doses nodig hebben.

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

***Distributie***

De meeste patiënten (snelle metaboliseerders) bereiken een steady-state plasmapiegel binnen de 24 uur voor nebivolol en binnen enkele dagen voor de hydroxymetaboliëten.

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

In het plasma zijn beide nebivolol-enantiomeren vooral gebonden aan albumine.

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

***Eliminatie***

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

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Natriumcroscarmellose

Macrogol 6000

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat

**Gerenvooide versie**

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

**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**

Heldere, kleurloze PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen of PVC/PE/PVdC-Aluminium eenheidsafleverblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 tabletten en 50x1 tabletten (ziekenhuisverpakking).

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

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 102513

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

**Gerenvooidere versie**

**NEBIVOLOL TEVA 5 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 27 februari 2024**

**Bladzijde : 15**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 2010

Datum van laatste verlenging: 31 mei 2012

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6 en 5.3: 11 april 2024

0224.17v.LD