


Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten RVG 119975, 119978	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305      Pag. 1 van 14

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol Aurobindo 2,5 mg, tabletten

Nebivolol Aurobindo 5 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Nebivolol Aurobindo 2,5 mg, tabletten:

Elke tablet bevat 2,725 mg nebivololhydrochloride overeenkomend met 2,5 mg nebivolol.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 156,205 mg lactosemonohydraat

### Nebivolol Aurobindo 5 mg, tabletten:

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

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 153,480 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

### Nebivolol Aurobindo 2,5 mg tabletten:

Wit tot gebroken witte, rondvormige (diameter is 9,1 mm), biconvexe, niet-omhulde tabletten afgedrukt met 'NL' aan de ene zijde en '2 5', gescheiden door een breukstreep, aan de andere zijde. De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses (helften).

### Nebivolol Aurobindo 5 mg tabletten:

Wit tot gebroken witte, rondvormige (diameter is 9,1 mm), biconvexe, niet-omhulde tabletten afgedrukt met 'N L 5', gescheiden door een gekruiste breukstreep, aan de ene kant en zonder inscriptie aan de andere kant. De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses (helften en kwarten).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS


### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

#### Chronisch hartfalen (CHF)

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

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 2 van 14

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Hypertensie

##### *Volwassenen*

2,5 mg: De dosering bedraagt 5 mg (twee tabletten) per dag, bij voorkeur steeds op hetzelfde moment van de dag.

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

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

##### *Combinatie met andere antihypertensiva*

Bètablokkers kunnen in monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt.

Tot op heden werd een bijkomend antihypertensief effect waargenomen enkel bij combinatie van nebivolol met 12,5-25 mg hydrochloorthiazide.

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de aanbevolen aanvangsdosering 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dosering verhoogd worden naar 5 mg per dag.

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er zijn slechts beperkte gegevens in patiënten met verstoorde leverfunctie of leverinsufficiëntie.

Daarom is Nebivolol 2,5 mg en Nebivolol 5 mg gecontra-indiceerd in deze patiënten.

##### *Oudere personen*


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

##### *Pediatrische patiënten*

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

##### *Chronisch hartfalen (CHF)*

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

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 3 van 14

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

Bij patiënten die met cardiovasculaire geneesmiddelen inclusief diuretica en/of digoxine en/of ACE-remmers en/of angiotensine II-antagonisten worden behandeld, dient de dosering van deze middelen tijdens de laatste twee weken vóór het begin van de behandeling met Nebivolol 2,5 mg of Nebivolol 5 mg tabletten te zijn gestabiliseerd.

De doseringsverhoging in het begin moet als volgt stapsgewijs met intervallen van 1 à 2 weken worden uitgevoerd, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt: 1,25 mg nebivolol wordt verhoogd tot eenmaal daags 2,5 mg nebivolol, vervolgens tot eenmaal daags 5 mg, en vervolgens tot eenmaal daags 10 mg.

De maximaal aanbevolen dosering is eenmaal daags 10 mg nebivolol.

Het begin van de behandeling en iedere doseringsverhoging moeten onder toezicht van een ervaren arts gebeuren gedurende een periode van ten minste 2 uur, om zeker te zijn dat de klinische status van de patiënt stabiel blijft (met name wat betreft bloeddruk, hartfrequentie, geleidingsstoornissen, tekenen van verergering van hartfalen).

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

In geval van verergering van hartfalen of intolerantie tijdens de titratiefase, wordt aanbevolen de dosering nebivolol eerst te verlagen, of het gebruik zo nodig onmiddellijk te staken (in geval van ernstige hypotensie, verergering van het hartfalen met acuut longoedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is doorgaans een langetermijnbehandeling. Aanbevolen wordt de behandeling met nebivolol niet plotseling te stoppen, omdat dit tot tijdelijke verergering van het hartfalen zou kunnen leiden. Als beëindiging van de behandeling noodzakelijk is, moet de dosering geleidelijk wekelijks worden gehalveerd.


#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij milde tot matige nierinsufficiëntie is doseringaanpassing niet nodig, aangezien de dosering individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosering. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (minimale serumcreatinine van 250 µmol/l). Daarom wordt het gebruik van nebivolol bij deze patiënten niet aanbevolen.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er zijn slechts beperkte gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van Nebivolol 2,5 mg of Nebivolol 5 mg bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

#### *Oudere personen*

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 4 van 14

Doseringaanpassing is niet nodig, aangezien de dosering individueel wordt verhoogd tot de maximaal getolereerde dosering.

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van Nebivolol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij 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 stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Verminderde functie van de lever of leverinsufficiëntie.
- Acut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope behandeling noodzakelijk is.

Bovendien is Nebivolol, net als andere bètablokkers, gecontra-indiceerd bij:

- "sick sinus"-syndroom, inclusief sino-atriaal blok;
- tweede- en derdegraads hartblok (zonder pacemaker);
- voorgeschiedenis van bronchospasme en bronchiaal astma;
- onbehandeld feochromocytoom;
- metabole acidose;
- bradycardie (hartfrequentie lager dan 60 slagen/minuut vóór het begin van de behandeling);
- hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg);
- ernstige perifere circulatieproblemen.

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


Zie ook 4.8 Bijwerkingen

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

#### Anesthetica

Voortzetting van de bètablokkade reduceert het risico op aritmie tijdens inductie en intubatie. Als de bètablokkade onderbroken wordt als voorbereiding 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 anesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan tegen vagale reacties worden beschermd door intraveneuze toediening van atropine.

Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten	 <b>AUROBINDO</b>
RVG 119975, 119978	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305      Pag. 5 van 14

### 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.

Bètaadrenerge 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 dosering worden verlaagd.

Bètaadrenerge antagonisten moeten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt:

- bij patiënten met perifere circulatieproblemen (Raynaud-fenomeen of ziekte van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat die de problemen kunnen verergeren;
- bij patiënten met een eerstegraads hartblok, omdat bètablokkers een negatief effect hebben op de geleidingssnelheid;
- bij patiënten met Prinzmetal-angina ten gevolge van ongehinderde vasoconstrictie van de kransslagaders die gemedieerd wordt door de alfa-receptor; bètaadrenerge antagonisten kunnen de frequentie en de duur van de angina-aanvallen doen stijgen.

Combinatie van nebivolol met calciumkanaal-antagonisten van het type verapamil en diltiazem, met antiaritmica van klasse I, en met centraal-werkende antihypertensiva, wordt doorgaans afgeraden. Zie voor details rubriek 4.5.

### Metabool/Endocrinologisch

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, palpitations) kan maskeren.

Bèta-adrenerge blokkerende middelen 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 de nodige voorzichtigheid worden gebruikt, omdat de luchtwegvernauwing kan toenemen.

### Overige

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.

Bij het begin van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is regelmatige controle vereist.

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 6 van 14

Zie voor de dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. De behandeling mag niet plotseling worden gestopt, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is. Zie voor meer informatie rubriek 4.2.

#### Hulpstoffen

##### Lactose

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

##### Natrium

Dit geneesmiddel 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.

#### Niet aanbevolen combinaties:

*Antiarritmica 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).


*Calciumkanaal-antagonisten 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, methyl dopa, 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:

*Antiarritmica van klasse III (amiodaron):* mogelijke potentiëring van het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd.

*Gehalogeneerde vluchtige anesthetica:* simultaan gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflex tachycardie onderdrukken en het risico op hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen geldt dat plotseling stoppen met de bètablokkerbehandeling moet worden vermeden. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht als de patiënt Nebivolol 2,5 mg of Nebivolol 5 mg tabletten gebruikt.

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 7 van 14

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

*Baclofen (antispasmodisch geneesmiddel), amifostine (antineoplastisch hulpmiddel):* gelijktijdig gebruik van antihypertensiva versterkt waarschijnlijk de bloeddruk daling. Daarom moet de dosering van de antihypertensieve medicatie in overeenstemming worden aangepast.

#### Te overwegen combinaties

*Digitalis glycosiden:* 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 alfa-en bèta-adrenerge effecten (risico op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).


#### Farmacokinetische interacties:

Aangezien nebivolol gemetaboliseerd wordt via het iso-enzym 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 Nebivolol Aurobindo 2,5 mg of 5 mg tijdens de maaltijd wordt ingenomen en een antacidum tussen de maaltijden door wordt 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 farmacodynamiek van warfarine.



<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 8 van 14

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

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<sub>1</sub>-selectieve blokker worden gekozen.

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

### Borstvoeding

In dierproeven is gebleken dat neбиволol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Of dit geneesmiddel in humane moedermelk wordt uitgescheiden is niet bekend. De meeste bètablokkers, vooral lipofiele stoffen als neбиволol en zijn actieve metabolieten, worden in de moedermelk uitgescheiden, alhoewel de precieze hoeveelheid kan variëren. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden. Daarom mogen moeders die neбиволol nemen geen borstvoeding geven.

### Fertiliteit

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 neбиволol op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend.

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


Er werden geen studies uitgevoerd over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Uit farmacodynamische studies is gebleken dat neбиволol geen invloed heeft op de psychomotorische functie. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van duizeligheid en vermoeidheid die zich incidenteel kan voordoen.

## 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor hypertensie en CHF zijn -gezien de verschillen in de onderliggende aandoeningen -apart vermeld.

### Hypertensie




<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 9 van 14

De gemelde bijwerkingen, die in de meeste gevallen mild tot matig van aard waren, zijn in de onderstaande tabel aangegeven, geclassificeerd naar orgaansysteemklasse en gerangschikt naar frequentie:

KLASSE VAN ORGAAN-SYSTEEM	Vaak ( $\geq 1/100$ tot < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$ )	Zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ )	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		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	constipatie, misselijkheid, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		pruritus, erythemateuze uitslag	exacerbatie van psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, oedeem			

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

Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305      Pag. 10 van 14

### 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, beide bij ongeveer 11% van de patiënten. De overeenkomstige frequenties bij placebopatiënten waren respectievelijk ongeveer 2% en 7%.

De volgende incidenties werden gemeld voor bijwerkingen (in elk geval mogelijk geneesmiddel-gerelateerd) die met name bij de behandeling van chronisch hartfalen van belang kunnen zijn:

- Verergering van hartfalen deed zich voor bij 5,8% van de nebivololpatiënten vergeleken met 5,2% van de placebopatiënten.
- Orthostatische hypotensie werd gemeld bij 2,1% van de nebivololpatiënten vergeleken met 1,0% van de placebopatiënten.
- Geneesmiddelintolerantie deed zich voor bij 1,6% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,8% van de placebopatiënten.
- Eerstegraads atrioventriculair blok deed zich voor bij 1,4% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,9% van de placebopatiënten.
- Oedeem in de benen werd gemeld bij 1,0% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,2% van de placebopatiënten.

### 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 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 van 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

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 11 van 14

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep :Selectieve bètablokker  
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.


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 bèta1-receptorantagonisten is niet geheel vastgesteld.

Bij hypertensiepatiënten versterkt nebivolol de door stikstofmonoxide (NO) teweeggebrachte vaatreactie op acetylcholine (ACh), die bij patiënten met aandoeningen aan het endotheel verminderd is.

In een placebogecontroleerde mortaliteit-morbiditeitsstudie bij 2128 patiënten vanaf 70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen, al dan niet met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF: 36 ±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 de 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

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 12 van 14

risicodaling begon na 6 behandelmaanden en bleef de gehele behandelduur bestaan (mediane duur: 18 maanden). Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, sekse, of linkerventrieklejectiefractie van de studiepopulatie. Het gunstige effect op de mortaliteit wegens alle oorzaken was, vergeleken met placebo, niet statistisch significant (absolute daling: 2,3%).

Bij de patiënten behandeld met nebivolol werd een daling van de plotselinge sterfte gezien (4,1% tegenover 6,6%, een relatieve daling van 38%).

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

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

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

Beschikbaar preklinisch en klinisch bewijs bij hypertensieve patiënten heeft niet aangetoond dat nebivolol een nadelig effect heeft op de erectiele functie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Beide nebivolol-enantiomeren worden na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloed door voedsel; nebivolol kan zowel tijdens de maaltijd als tussen de maaltijden door worden ingenomen.

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

Nebivolol wordt intensief 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 metaboliseerders en is vrijwel volledig bij langzame metaboliseerders. Bij steady state en bij eenzelfde dosering zijn de piekplasmaspiegels van onveranderd nebivolol ongeveer 23 maal hoger bij langzame metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Wanneer onveranderde stof plus actieve metabolieten worden beschouwd, is het verschil in piekplasmagehalte 1,3- tot 1,4-voudig.

Omwille van het verschil in metabolisatiesnelheid dient de dosering Nebivolol 2,5 mg of Nebivolol 5 mg tabletten telkens te worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metaboliseerders kunnen daarom lagere doseringen behoeven.

Bij snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de nebivolol-enantiomeren gemiddeld 10 uur. Bij trage metaboliseerders is dat 3-5 maal zo lang.

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 13 van 14

Bij snelle metaboliseerders zijn de plasmaspiegels van de RSSS-enantiomeer iets hoger dan voor de SRRR-enantiomeer. Bij langzame metaboliseerders is het verschil groter. Bij snelle metaboliseerders zijn de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetabolieten van beide enantiomeren gemiddeld 24 uur en bij langzame metaboliseerders ongeveer tweemaal zo lang.

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

Binnen een gebied van 1-30 mg zijn de plasmaconcentraties proportioneel aan de dosis. De farmacokinetiek van nebivolol wordt niet beïnvloed door de leeftijd.

### Eliminatie

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit gebruikelijke 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  
Maïszetmeel  
Natriumcroscarmellose  
Hypromellose 15 cp  
Polysorbaat 80  
Colloïdaal siliciumanhydraat  
Cellulose, Microkristallijn (Grade 102)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

<b>Nebivolol Aurobindo 2,5, 5 mg, tabletten</b>  <b>RVG 119975, 119978</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2305      Pag. 14 van 14

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nebivolol Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking met transparante PVC-aluminiumfolie en witte ondoorzichtige ronde HDPE-container met witte ondoorzichtige polypropyleen sluitdop met afdichtende voering.

### Verpakkingsgrootten:

blisterverpakking: 14, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten

HDPE-fles (alleen voor 5 mg): 250 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche dijk 1  
3741 LN Baarn

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

Nebivolol 2,5 mg: RVG 119975

Nebivolol 5 mg: RVG 119978

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

Datum van de eerste verlenging van de vergunning: 25 oktober 2017

Datum van laatste verlenging: 4 september 2022

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 12 april 2023