

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebivolol CF 5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat nebivololhydrochloride overeenkomend met 5 mg nebivolol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 167,05 mg lactosemonohydraat (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte, ronde tabletten met een kruisbreukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Chronisch hartfalen (CHF)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Indien gebruikt voor hypertensie

Volwassenen

De dosering is 1 tablet (5 mg) per dag, bij voorkeur iedere dag op hetzelfde tijdstip. Tabletten mogen tijdens de maaltijd ingenomen worden.

De bloeddrukverlagende werking wordt na 1-2 weken behandeling merkbaar. Soms wordt de optimale werking pas na 4 weken bereikt.

Combinatie met andere antihypertensiva

Bèta-blokkers kunnen alleen gebruikt worden of gelijktijdig met andere antihypertensiva. Tot op heden is een additioneel bloeddrukverlagend effect alleen waargenomen wanneer nebivolol gecombineerd werd met hydrochloorthiazide 12,5-25 mg.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 13

Bij patiënten met nierinsufficiëntie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 5 mg.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie of een gestoorde leverfunctie. Daarom is het gebruik van Nebivolol CF 5 mg bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg per dag. Indien nodig kan de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 5 mg. Echter, vanwege de beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar, dient voorzichtigheid betracht te worden en dienen deze patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden.

Pediatrische patiënten

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

Indien gebruikt voor chronisch hartfalen (CHF)

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen dient te worden aangevangen met een geleidelijke verhoging van de dosering totdat de optimale individuele onderhoudsdosering is bereikt.

Patiënten dienen gedurende de laatste zes weken stabiel chronisch hartfalen te hebben zonder acuut falen. Het wordt aanbevolen dat de behandelend arts ervaring heeft met de behandeling 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, dient de dosering van deze geneesmiddelen gestabiliseerd te zijn gedurende de laatste twee weken voorafgaand aan de aanvang van de behandeling met nebivolol.

De initiële dosisverhoging dient uitgevoerd te worden volgens de volgende stappen met intervallen van 1-2 weken gebaseerd op de verdraagzaamheid van de patiënt: 1,25 mg nebivolol, die wordt verhoogd tot 2,5 mg nebivolol eenmaal daags, daarna tot 5 mg eenmaal daags en dan naar 10 mg eenmaal daags. De maximum aanbevolen dosis is 10 mg nebivolol eenmaal daags.

Aanvang van de behandeling en iedere dosisverhoging dienen uitgevoerd te worden onder supervisie van een ervaren arts gedurende een periode van ten minste 2 uur om er zorg voor te dragen dat de klinische status stabiel blijft (in het bijzonder met betrekking tot bloeddruk, hartslagfrequentie, geleidingsstoornissen en signalen van verergering van hartfalen).

Het optreden van bijwerkingen kan ervoor zorgen dat niet alle patiënten met de maximum aanbevolen dosis behandeld kunnen worden. Indien nodig kan de bereikte dosis ook stapsgewijs afgebouwd worden en opnieuw ingesteld worden op de aangewezen manier.

In het geval van verergering van het hartfalen of intolerantie tijdens de instelfase wordt aanbevolen om eerst de dosis nebivolol te verlagen of het gebruik onmiddellijk te stoppen indien nodig (in het geval van ernstige hypotensie, verergering van het hartfalen met acuut pulmonair oedeem, cardiogene shock, symptomatische bradycardie of AV-blok).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 13

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met nebivolol is over het algemeen een langetermijnbehandeling.

Het wordt niet aanbevolen om de behandeling met nebivolol abrupt te stoppen daar dit kan leiden tot een tijdelijke verergering van het hartfalen. Indien stopzetting noodzakelijk is dient de dosis geleidelijk wekelijks gehalveerd te worden.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Omdat de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximum getolereerde dosis is geen dosisaanpassing nodig bij milde tot matige nierinsufficiëntie. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daarom is het gebruik van nebivolol bij deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik van Nebivolol CF 5 mg bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

Omdat de dosis individueel wordt verhoogd tot de maximum getolereerde dosis is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening:

De tablet dient met voldoende vloeistof (bijv. een glas water) te worden ingenomen. De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Nebivolol CF 5 mg is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- verstoring van de leverfunctie of leverinsufficiëntie
- acuut hartfalen, cardiogene shock of episodes van decompensatie bij hartfalen die intraveneuze inotrope behandeling noodzakelijk maken

Bovendien is nebivolol, net als andere bèta-blokkers, gecontra-indiceerd bij:

- sick-sinus syndroom, inclusief sino-atriaal blok
- tweede en derdegraads hartblok (zonder pacemaker)
- voorgeschiedenis van bronchospasme en astma bronchiale
- onbehandeld feochromocytoom
- metabole acidose
- bradycardie (hartslag < 60 slagen per minuut voor aanvang van de behandeling)
- hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm Hg)
- ernstige perifere circulatiestoornissen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 13

Zie ook rubriek 4.8.

De volgende waarschuwingen en voorzorgen hebben betrekking op bèta-adrenerge antagonisten in het algemeen.

Anaesthetica

Voortzetting van bèta-blokkade vermindert het risico van aritmieën tijdens inductie en intubatie. Indien bèta-blokkade onderbroken wordt als voorbereiding op chirurgie, dient de behandeling met de bèta-adrenerge antagonist ten minste 24 uur van tevoren te worden stopgezet. Men dient voorzichtig te zijn met bepaalde anaesthetica die myocarddepressie veroorzaken. De patiënt kan beschermd worden tegen vagale reacties door intraveneuze toediening van atropine.

Cardiovasculair

In het algemeen dienen bèta-adrenerge antagonisten niet gebruikt te worden bij patiënten met onbehandeld congestief hartfalen (CHF), tenzij hun conditie gestabiliseerd is.

Bij patiënten met een ischemische hartziekte dient behandeling met een bèta-adrenerge antagonist geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van 1-2 weken. Indien nodig dient vervangingstherapie op hetzelfde moment te worden aangevangen om exacerbatie van angina pectoris te voorkomen.

Bèta-adrenerge antagonisten kunnen bradycardie induceren: indien de polsfrequentie tijdens rust tot minder dan 50-55 slagen per minuut daalt en/of de patiënt symptomen krijgt die duiden op bradycardie, dient de dosering verlaagd te worden.

Bèta-adrenerge antagonisten dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden:

- bij patiënten met perifere circulatiestoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens), omdat verergering van deze aandoeningen kan optreden
- bij patiënten met eerstegraads hartblok, vanwege het negatieve effect van bèta-blokkers op de geleidingstijd
- bij patiënten met Prinzmetal angina als gevolg van ongehinderde door alfareceptoren gemedieerde vasoconstrictie van de kransslagaders: bèta-adrenerge antagonisten kunnen het aantal en de duur van de angina-aanvallen verhogen.

Combinatie van nebivolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I anti-arrhythmica, en met centraalwerkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen. Voor details, zie rubriek 4.5.

Metabool/endocrinologisch

Nebivolol heeft geen invloed op de glucosespiegel bij diabetici. Desalniettemin dient voorzichtigheid betracht te worden bij diabetici daar nebivolol bepaalde symptomen die duiden op hypoglykemie (tachycardie, palpities) 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 antagonisten kunnen symptomen die duiden op tachycardie maskeren bij hyperthyroïdisme. Abrupt staken van de therapie kan de symptomen verergeren.

Respiratoir

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 13

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen dienen bèta-adrenerge antagonisten met voorzichtigheid gebruikt te worden daar de belemmering van de ademweg kan verergeren.

Andere waarschuwingen

Patiënten met een voorgeschiedenis van psoriasis dienen bèta-adrenerge antagonist alleen na zorgvuldige overweging te gebruiken.

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

Bij aanvang van de behandeling van chronisch hartfalen met nebivolol is regelmatige controle noodzakelijk. Voor de dosering en wijze van toediening zie rubriek 4.2. De behandeling dient niet abrupt beëindigd te worden, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is. Voor meer informatie zie rubriek 4.2.

Hulpstoffen

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente 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 komen voor bij bèta-adrenerge antagonist in het algemeen.

Niet-aanbevolen combinaties:

Klasse I anti-arrhythmica (kinidine, hydrokinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexiletine, propafenon): het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan toenemen (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten van het type verapamil/diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrio-ventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers kan leiden tot ernstige hypotensie en atrio-ventriculaire blok (zie rubriek 4.4).

Centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, guanfacine, moxonidine, methyldopa, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraalwerkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door een afname van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vasodilatatie) (zie rubriek 4.4). Abrupte onthouding, in het bijzonder indien voorafgaand aan het stoppen van een behandeling met een bèta-blokker, kan de kans op “rebound hypertensie” vergroten.

Combinaties die met voorzichtigheid gebruikt dienen te worden:

Klasse III anti-arrhythmica (amiodaron): het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Vluchtige gehalogeneerde anaesthetica: gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonist en anaesthetica kan reflextachycardie verzwakken en het risico van hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). In het algemeen kan gesteld worden dat plotselinge stopzetting van een behandeling met bèta-

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 13

blokkers vermeden moet worden. De anesthesioloog dient ervan op de hoogte te worden gesteld indien een patiënt nebivolol gebruikt.

Insuline en orale anti-diabetica: hoewel nebivolol geen invloed heeft op de glucosespiegel, kan gelijktijdig gebruik bepaalde symptomen die duiden op hypoglykemie (tachycardie, palpitations) maskeren.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonyleureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

Baclofen (spasmolyticum), amifostine (anti-neoplastisch middel): gelijktijdig gebruik met anti-hypertensiva versterkt waarschijnlijk de bloeddrukdaling. Daarom moet de dosering van het anti-hypertensieve middel in overeenstemming worden aangepast.

Combinaties die overwogen kunnen worden:

Digitalisglycosiden: gelijktijdig gebruik kan de atrio-ventriculaire geleidingstijd verhogen. Klinisch onderzoek met nebivolol heeft geen klinisch relevante interacties aangetoond. Nebivolol beïnvloedt de kinetiek van digoxine niet.

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): gelijktijdig gebruik kan de kans op hypotensie vergroten, en een toename van de kans op een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet uitgesloten worden.

Antipsychotica, antidepressiva (tricyclische antidepressiva, barbituraten en fenothiazinen): gelijktijdig gebruik kan de hypotensieve werking van de bèta-blokkers versterken (additief effect).

Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): geen effect op de bloeddrukverlagende werking van nebivolol.

Sympathicomimetica: gelijktijdig gebruik kan de werking van bèta-adrenerge antagonisten tegengaan. Bèta-adrenerge middelen kunnen leiden tot ongehinderde alfa-adrenerge activiteit van sympathicomimetica met zowel alfa- als bèta-adrenerge effecten (kans op hypertensie, ernstige bradycardie en hartblok).

Farmacokinetische interacties

Omdat het CYP2D6 isoenzym betrokken is bij het metabolisme van nebivolol, kan gelijktijdige toediening van stoffen die dit enzym remmen, in het bijzonder paroxetine, fluoxetine, thioridazine en kinidine, leiden tot verhoogde plasmaspiegels van nebivolol met als gevolg een verhoogde kans op ernstige bradycardie en bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogde de plasmaspiegels van nebivolol zonder dat de klinische werking veranderde. Gelijktijdige toediening van ranitidine beïnvloedde de farmacokinetiek van nebivolol niet. Indien Nebivolol CF 5 mg tijdens de maaltijd wordt ingenomen en een antacid tussen de maaltijden, kunnen beide behandelingen gelijktijdig voorgeschreven worden.

Bij gelijktijdige toediening van nebivolol en nicardipine stegen de plasmaspiegels van beide middelen licht, zonder dat het klinisch effect veranderde. Gelijktijdige toediening van alcohol, furosemide of hydrochloorthiazide beïnvloedde de farmacokinetiek van nebivolol niet. Nebivolol heeft geen invloed op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 13

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nebivolol bezit farmacologische eigenschappen die schadelijke effecten kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/neonaat. In het algemeen verminderen bèta-blokkers de placentaire perfusie, wat is geassocieerd met groeivertraging, intra-uteriene vruchtdood, en partus immaturus en prematurus. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden in de foetus en neonaat. Indien behandeling met bèta-blokkers nodig is, wordt de voorkeur gegeven aan bèta₁-selectieve bètablokkers.

Nebivolol dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien behandeling met nebivolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Indien schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus optreden dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. De neonaat dient nauwgezet te worden gecontroleerd. Symptomen die duiden op hypoglykemie en bradycardie kunnen over het algemeen binnen de eerste 3 dagen verwacht worden.

Borstvoeding

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat nebivolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in humane melk. De meeste bèta-blokkers, in het bijzonder lipofiele stoffen zoals nebivolol en zijn actieve metabolieten, worden uitgescheiden in de moedermelk, hoewel de mate waarin variabel is. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens het gebruik van nebivolol.

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 gebruik van machines. Farmacodynamisch onderzoek heeft laten zien dat nebivolol de psychomotorische functie niet beïnvloedt. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat incidenteel duizeligheid en vermoeidheid op kunnen treden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn apart vermeld voor hypertensie en CHF omdat er verschillen zijn in de onderliggende aandoeningen.

Hypertensie

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

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<i>Vaak (≥1/100 tot < 1/10)</i>	<i>Soms (≥1/1.000 tot <1/100)</i>	<i>Zeer zelden (<1/10.000)</i>	<i>Onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)</i>
Immuunsysteem- stoornissen				angioneurotisch oedeem, overgevoe- ligheid
Psychische stoornis- sen		nachtmerries, depressie		

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 13

<i>Systeem/orgaan- klassen</i>	<i>Vaak (≥1/100 tot < 1/10)</i>	<i>Soms (≥1/1.000 tot <1/100)</i>	<i>Zeer zelden (<1/10.000)</i>	<i>Onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)</i>
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 medias-tinumaandoeningen	dyspnoe	bronchospasme		
Maagdarmstelselaandoeningen	constipatie, nausea, diarree	dyspepsie, flatulentie, braken		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		pruritus, erythematuze uitslag	verergering van psoriasis	urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		impotentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, oedeem			

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

Chronisch hartfalen

Gegevens over bijwerkingen bij CHF patiënten zijn beschikbaar uit een placebogecontroleerde klinische trial waarin 1067 patiënten nebivolol kregen en 1061 patiënten placebo. In dit onderzoek rapporteerden in totaal 449 nebivololpatiënten (42,1%) bijwerkingen die ten minste mogelijk causaal gerelateerd waren, vergeleken met 334 placebopatiënten (31,5%). De meest gemelde bijwerkingen bij nebivololpatiënten waren bradycardie en duizeligheid, die beide bij ongeveer 11% van de patiënten optraden. De corresponderende frequenties bij placebopatiënten waren ongeveer 2% en 7%, respectievelijk.

De volgende incidenties zijn gemeld voor bijwerkingen (ten minste mogelijk geneesmiddelgerelateerd) die met name voor de behandeling van chronisch hartfalen relevant worden geacht:

- verergering van hartfalen trad op 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 kwam voor bij 1,6% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,8% van de placebopatiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 13

- eerstegraads atrioventriculair blok trad op bij 1,4% van de nebivololpatiënten vergeleken met 0,9% van de placebopatiënten
- oedeem in de onderste ledematen 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering met nebivolol.

Symptomen

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

Behandeling

In het geval van overdosering of overgevoeligheid dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden en behandeld te worden op een intensive care-afdeling. De bloedsuikerspiegel dient gecontroleerd te worden. Absorptie van geneesmiddelresten die nog aanwezig zijn in het maagdarmkanaal kan voorkomen worden door het uitvoeren van een maagspoeling en de toediening van geactiveerde kool en een laxans. Soms kan kunstmatige beademing noodzakelijk zijn. Bradycardie of overmatige vagale reacties dienen behandeld te worden door toediening van atropine of methylatropine. Hypotensie en shock dienen behandeld te worden met plasma/plasmasubstituten en, indien nodig, met catecholaminen. Het bèta-blokkerende effect kan tegengewerkt worden door langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, te beginnen met een dosis van ongeveer 5 µg/minuut, of van dobutamine, te beginnen met een dosis van 2,5 µg/minuut, totdat het beoogde effect is bereikt. In refractaire gevallen kan isoprenaline gecombineerd worden met dopamine. Indien hierdoor het beoogde effect nog steeds niet wordt bereikt, kan intraveneuze toediening van glucagon 50-100 µg/kg overwogen worden. Indien nodig dient de injectie binnen het uur te worden herhaald en, indien noodzakelijk, te worden gevolgd door een intraveneuze infusie van glucagon 70 µg/kg/uur. In extreme gevallen van therapieresistente bradycardie kan een pacemaker ingebracht worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bèta-blokker, ATC code: C07AB12

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

- nebivolol is een competitieve en selectieve bèta-receptor antagonist: dit effect wordt toegeschreven aan de SRRR-enantiomeer (d-enantiomeer)

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 13

- het heeft licht vaatverwijdende eigenschappen als gevolg van een interactie met de L-arginine/stikstofoxideroute

Enkelvoudige en meervoudige nebivolol-doses verminderen de hartslag en bloeddruk tijdens rust en bij inspanning, zowel bij normotensieve personen als bij hypertensieve patiënten. De antihypertensieve werking blijft gehandhaafd tijdens chronische toediening. Bij therapeutische doses bezit nebivolol geen alfa-adrenerge antagonistische activiteit.

Tijdens acute en chronische behandeling van hypertensieve patiënten met nebivolol is de systemische vaatweerstand afgenomen. Ondanks een verlaging van de hartslag kan de vermindering van het hartminuutvolume tijdens rust en bij inspanning gering blijven als gevolg van een toename van het slagvolume. Het klinisch belang van deze hemodynamische verschillen in vergelijking met andere bèta₁-receptorantagonisten is niet geheel vastgesteld.

Bij hypertensieve patiënten verhoogt nebivolol de NO-gemedieerde vasculaire respons op acetylcholine (ACh), die is afgenomen bij patiënten met functiestoornissen van het endotheel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebogecontroleerde mortaliteit-morbiditeitstrial uitgevoerd bij 2128 patiënten ≥ 70 jaar (mediane leeftijd 75,2 jaar) met stabiel chronisch hartfalen met of zonder verminderde linkerventrieklejectiefractie (gemiddelde LVEF: 36 ± 12,3%, met de volgende distributie: LVEF minder dan 35% bij 56% van de patiënten, LVEF tussen de 35% en 45% bij 25% van de patiënten, en LVEF groter dan 45% bij 19% van de patiënten) die voor een periode van gemiddeld 20 maanden werden gevolgd, verlengde nebivolol, toegevoegd aan de standaardbehandeling, significant de tijd tot overlijden of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire redenen (primair eindpunt voor effectiviteit) met een afname van het relatieve risico van 14% (absolute reductie: 4,2%). Deze risicoafname begon na 6 maanden therapie en bleef de gehele behandelperiode bestaan (mediane duur: 18 maanden).

Het effect van nebivolol was onafhankelijk van leeftijd, geslacht of linkerventrieklejectiefractie van de populatie die bestudeerd werd. Het voordeel op de mortaliteit vanwege alle oorzaken was niet statistisch significant in vergelijking met placebo (absolute afname: 2,3%).

Bij patiënten die behandeld waren met nebivolol werd een afname van de plotselinge sterfte gezien (4,1% versus 6,6%, relatieve afname van 38%).

In vitro en in vivo experimenten bij dieren lieten zien dat nebivolol geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit bezit. In vitro en in vivo experimenten bij dieren lieten zien dat nebivolol in farmacologische doses geen membraan-stabiliserend effect heeft.

Bij gezonde vrijwilligers heeft nebivolol geen significant effect op de maximale inspanningscapaciteit of op het uithoudingsvermogen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Beide enantiomeren van nebivolol worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absorptie van nebivolol wordt niet beïnvloedt door voedsel; nebivolol kan gebruikt worden met of zonder maaltijd.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 13

Biotransformatie

Nebivolol wordt uitgebreid gemetaboliseerd, gedeeltelijk tot actieve hydroxy-metaboliëten. Nebivolol wordt gemetaboliseerd via alicyclische en aromatische hydroxylatie, N-dealkylatie en glucuronidatie; tevens worden glucuronides van de hydroxy-metaboliëten gevormd. Het metabolisme van nebivolol door 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 dezelfde dosis is de piekplasmaconcentratie van onveranderd nebivolol ongeveer 23 keer hoger bij langzame metabolisierders dan bij snelle metabolisierders. Wanneer onveranderd nebivolol plus actieve metaboliëten worden beschouwd, bedraagt het verschil in piekplasmaconcentratie een factor 1,3 tot 1,4.

Vanwege variaties in de snelheid van het metabolisme dient de dosis van Nebivolol CF 5 mg altijd aangepast te worden aan de individuele behoefte van de patiënt: langzame metabolisierders kunnen daarom lagere doses nodig hebben.

Bij snelle metabolisierders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de enantiomeren van nebivolol ongeveer 10 uur. Bij langzame metabolisierders zijn zij 3-5 maal langer. Bij snelle metabolisierders zijn de plasmapijgels van de RSSS-enantiomeer iets hoger dan van de SRRR-enantiomeer. Bij langzame metabolisierders is dit verschil groter. Bij snelle metabolisierders bedragen de eliminatiehalfwaardetijden van de hydroxymetaboliëten van beide enantiomeren ongeveer 24 uur, en bij langzame metabolisierders zijn zij ongeveer twee keer zo lang.

In de meeste personen (snelle metabolisierders) worden steady state plasmaconcentraties voor nebivolol binnen 24 uur en voor de hydroxy-metaboliëten binnen enkele dagen bereikt. Plasmaconcentraties zijn proportioneel met de dosis tussen de 1 en 30 mg. De farmacokinetiek van nebivolol wordt niet beïnvloedt door leeftijd.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K30
Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 12 van 13

Crospovidon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in blisters (PVC/aluminium blisters).
Verpakkingen bevatten 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 33885

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/02/2008
Datum van hernieuwing van de vergunning: 30/11/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 17 maart 2025

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nebivolol CF 5 mg, tabletten	NL/H/0803 RVG 33885	
Nebivolol hydrochloride equivalent to 5 mg nebivolol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 13 van 13

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-03	Authorisation	Disk: NB/070369	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------