

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol +pharma 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5,45 mg Nebivololhydrochlorid (entsprechend 5 mg Nebivolol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 143,48 mg Lactose-Monohydrat bzw. 13,8 mg Croscarmellose-Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht beschichtete Tabletten mit einer einseitigen Kreuzbruchkerbe sowie einer glatten Seite.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essentiellen Hypertonie.
- Als Ergänzung zu Standardtherapien für die Behandlung einer stabilen, leichten bis mittelschweren, chronischen Herzinsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten.

Nebivolol +pharma wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Erwachsene

Die Dosis beträgt eine Tablette (5 mg Nebivolol) täglich, die möglichst immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen ist.

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach einer ein- bis zweiwöchigen Therapie ein. Gelegentlich wird der optimale Effekt erst nach 4 Wochen erreicht.

Kombination mit anderen Antihypertensiva

Betablocker können alleine oder zusammen mit anderen Antihypertensiva eingenommen werden. Ein zusätzlich blutdrucksenkender Effekt wurde bisher nur beobachtet, wenn Nebivolol 5 mg zusammen mit 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid eingenommen wurde.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg Nebivolol täglich.

Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 5 mg Nebivolol erhöht werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion liegen nur eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol +pharma 5 mg für diese Patientengruppe kontraindiziert.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg Nebivolol täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden. Aufgrund der beschränkten Erfahrungen mit Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Chronische Herzinsuffizienz

Die Behandlung einer stabilen, chronischen Herzinsuffizienz muss mit einer langsamen Aufdosierung begonnen werden, bis die optimale Erhaltungsdosis für den einzelnen Patienten erreicht ist.

Die Patienten müssen eine stabile, chronische Herzinsuffizienz ohne akute Dekompensation der Herzinsuffizienz während der letzten sechs Wochen aufweisen. Der behandelnde Arzt soll Erfahrung auf dem Gebiet der chronischen Herzinsuffizienz haben.

Bei Patienten, die eine Herz-Kreislauf-Therapie, einschließlich Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Antagonisten, erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel innerhalb der letzten zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nebivolol stabil sein.

Die erste Aufdosierung hat in Intervallen von ein bis zwei Wochen je nach Patientenverträglichkeit in folgenden Schritten zu erfolgen:

1,25 mg Nebivolol einmal täglich werden auf 2,5 mg Nebivolol einmal täglich, dann auf 5 mg einmal täglich und schließlich auf 10 mg einmal täglich erhöht.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg Nebivolol einmal täglich.

Die Einleitung der Therapie und jede Dosissteigerung hat unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes über mindestens zwei Stunden zu erfolgen, um sicherzustellen, dass der klinische Zustand (insbesondere in Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz, Reizleitungsstörungen und Anzeichen einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz) stabil bleibt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der empfohlenen maximalen Dosis behandelt werden können. Falls notwendig, kann die einmal erreichte Dosis auch schrittweise wieder gesenkt und bei Bedarf wieder gesteigert werden.

Während der Titrationsphase wird im Falle einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Unverträglichkeit empfohlen, zunächst die Nebivolol-Dosis zu reduzieren oder das Arzneimittel gegebenenfalls sofort abzusetzen (im Falle schwerer Hypotonie, sich verschlechternder Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

Die Behandlung einer stabilen, chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist üblicherweise eine Langzeittherapie. Die Behandlung mit Nebivolol darf nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Wenn das Arzneimittel abgesetzt werden muss, ist die Dosis durch wöchentliche Halbierung schrittweise zu reduzieren.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Aufdosierung bis zur maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$) liegen keine Erfahrungen vor. Daher

wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine hinreichenden Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Aufdosierung bis zu maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberinsuffizienz oder Einschränkung der Leberfunktion
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Behandlung mit inotropen Wirkstoffen erfordert.

Zusätzlich ist Nebivolol, wie andere Beta-Rezeptorenblocker, kontraindiziert bei:

- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich sinuatrialem Block
- AV-Block 2. und 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Bronchospasmus und Bronchialasthma in der Anamnese
- unbehandeltem Phäochromozytom
- metabolischer Azidose
- Bradykardie (Herzfrequenz zu Therapiebeginn unter 60 Schlägen/Minute).
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg).
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch Abschnitt 4.8.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Beta-Rezeptorenblocker.

Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der Beta-Blockade verhindert das Risiko für Arrhythmien während der Induktion und Intubation. Wenn die Beta-Blockade bei Vorbereitung auf eine chirurgische Maßnahme unterbrochen wird, ist der Beta-Rezeptorenblocker mindestens 24 Stunden vorher abzusetzen.

Vorsicht ist geboten bei bestimmten Anästhetika, die eine Myokarddepression auslösen. Der Patient kann durch die intravenöse Gabe von Atropin gegen Vagusreaktionen geschützt werden.

Herz und Gefäße

Generell sind Beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz solange nicht einzusetzen, solange ihr Zustand nicht stabilisiert ist.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung hat die Beendigung der Behandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker schrittweise zu erfolgen, d.h. über ein bis zwei Wochen. Bei Bedarf muss gleichzeitig eine Ersatztherapie begonnen werden, um eine Verschlechterung einer Angina pectoris zu verhindern.

Beta-Rezeptorenblocker können eine Bradykardie auslösen. Wenn der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schläge/Minute sinkt und/oder der Patient Symptome zeigt, die auf eine Bradykardie hindeuten, ist die Dosis zu reduzieren.

Beta-Rezeptorenblocker müssen mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da eine Verschlechterung dieser Erkrankungen eintreten kann.
- Patienten mit einem AV-Block 1. Grades, da Beta-Rezeptorenblocker einen negativen Einfluss auf die Leitungszeit haben.
- Patienten mit Prinzmetal-Angina aufgrund ungehinderter Alpha-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: Beta-Rezeptorenblocker können Häufigkeit und Dauer von Angina-pectoris-Attacken erhöhen.

Die Kombination von Nebivolol mit Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ mit Klasse-I-Antiarrhythmika sowie zentral wirkenden Antihypertensiva wird grundsätzlich nicht empfohlen; zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 4.5.

Stoffwechsel- und endokrines System

Nebivolol hat keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern. Dennoch ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) verschleiern kann. Betablocker könnten bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen. Diabetikern soll geraten werden, ihren Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Schilddrüsenüberfunktion können Beta-Rezeptorenblocker Tachykardie-Symptome maskieren. Ein abruptes Absetzen kann diese Symptome verstärken.

Atemwege

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sind Beta-Rezeptorenblocker mit Vorsicht einzusetzen, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Andere

Patienten mit Psoriasis in der Anamnese sollen Beta-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Überlegung einnehmen.

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen verstärken.

Zu Beginn der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich. Zur Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Therapie darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Doping-Test

Die Anwendung des Arzneimittels Nebivolol +pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 143,48 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für Beta-Rezeptorenblocker.

Die gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen

Antiarrhythmika der Klasse I (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon)

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und der negative inotrope Effekt verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kalziumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazemtyp

Negativer Einfluss auf Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten, die mit Beta-Rezeptorenblocker behandelt werden, kann zu einer starken Hypotonie und einem atrioventrikulären Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

Zentral wirksame Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin)

Bei gleichzeitiger Gabe von zentral wirksamen Antihypertensiva kann sich eine Herzinsuffizienz durch Senkung des zentralen Sympathikus-Tonus verschlechtern (Reduzierung der Herzfrequenz und der Auswurfleistung, Vasodilatation) (siehe Abschnitt 4.4).

Das abrupte Absetzen dieser Arzneimittel, insbesondere vor Beendigung einer Beta-Rezeptorenblocker-Therapie, kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines „Rebound-Hochdrucks“ erhöhen.

Eine gemeinsame Anwendung erfordert besondere Vorsicht

Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron)

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden.

Halogenierte volatile Anästhetika

Der gleichzeitige Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern und Anästhetika kann eine Reflextachykardie unterdrücken und das Risiko für eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Grundsätzlich ist das plötzliche Absetzen einer Beta-Rezeptorenblocker-Therapie zu vermeiden. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient mit Nebivolol behandelt wird.

Insulin und orale Antidiabetika

Auch wenn Nebivolol keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel hat, kann die gleichzeitige Anwendung bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) verschleiern. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen könnte das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Baclofen (Muskelrelaxans), Amifostin (Adjuvans in der Chemotherapie)

Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen; daher ist die Dosierung der antihypertensiven Therapie entsprechend anzupassen.

Bei gemeinsamer Anwendung ist zu berücksichtigen

Digitalisglykoside

Die gleichzeitige Gabe kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern.

Klinische Studien mit Nebivolol zeigten jedoch keine Hinweise auf diese Wechselwirkung. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin.

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp (wie Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin)

Die gleichzeitige Gabe kann das Risiko für eine Hypotonie erhöhen. Außerdem kann ein erhöhtes Risiko für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpleistung bei Patienten mit

Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine)

Die gleichzeitige Gabe kann die hypotone Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker additiv verstärken.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Gabe kann die Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern kompensieren. Beta-adrenerge Wirkstoffe können zu einer ungehinderten Alpha-adrenergen Wirkung von Sympathomimetika führen, die sowohl Alpha- als auch Beta-adrenerg wirken (Risiko für Hypertonie, schwere Bradykardie und Herzblock).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da das Isoenzym CYP2D6 am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann eine gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin zu einem erhöhten Plasmawert von Nebivolol und damit zu einem erhöhten Risiko für übermäßige Bradykardie und anderen Nebenwirkungen führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin erhöht den Plasmawert von Nebivolol, ohne jedoch die Pharmakokinetik zu verändern. Die gleichzeitige Einnahme von Ranitidin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol.

Unter der Voraussetzung, dass Nebivolol zu den Mahlzeiten und ein Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird, können diese beiden Behandlungen zusammen verordnet werden. Die Kombination von Nebivolol und Nicardipin erhöht geringfügig die Plasmawerte beider Substanzen, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nebivolol hat pharmakologische Eigenschaften, die sich negativ auf eine Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene auswirken können. Im Allgemeinen gilt, dass Beta-Rezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta vermindern, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt, Frühgeburt oder vorzeitigem Einsetzen der Wehen in Verbindung gebracht wurde. Beim Fetus und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Hypoglykämie und Bradykardie, auftreten. Wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern notwendig ist, sind Beta₁-selektive Rezeptorenblocker zu bevorzugen.

Nebivolol darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Wenn eine Behandlung mit Nebivolol als notwendig erachtet wird, müssen der uteroplacentale Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Werden schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus festgestellt, muss eine alternative Behandlung erwogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind meist innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Stillzeit

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch übertritt. Es ist nicht bekannt, inwieweit dies auch beim Menschen der Fall ist. Die meisten Beta-Rezeptorenblocker, insbesondere lipophile Verbindungen, wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, gehen – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – in die Muttermilch über. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird während der Einnahme von Nebivolol das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Nebivolol hatte keine Auswirkung auf die Fertilität von Ratten, außer bei Dosen, die um ein Mehrfaches höher waren als die empfohlene Höchstdosis für Menschen, bei denen unerwünschte Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane bei Ratten und Mäusen beobachtet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Nebivolol Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol keinen Einfluss auf die psychomotorische Funktion hat.

Es ist dennoch zu beachten, dass gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können. Dies ist beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Auf Grund der unterschiedlichen zugrunde liegenden Erkrankungen werden die Nebenwirkungen bei Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz getrennt aufgelistet.

Hypertonie

ORGANSYSTEM-KLASSE	Häufig ($\geq 1/100$ bis <1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis <1/100)	Sehr selten (<1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Parästhesie		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörung		
Herzkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlängerte AV-Überleitungszeit/AV-Block		

Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, erythematöser Hautausschlag	Verschlechterung einer Psoriasis	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödem			

Außerdem sind folgende Nebenwirkungen bei einigen Beta-Rezeptorenblockern berichtet worden: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrheitszustände, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und oculo-mucocutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Chronische Herzinsuffizienz

Zu Nebenwirkungen bei chronischer Herzinsuffizienz liegen Daten aus einer placebokontrollierten klinischen Studie vor, in der 1 067 Patienten Nebivolol und 1 061 Patienten Placebo erhielten. In dieser Studie haben insgesamt 449 Nebivolol-Patienten (42,1 %) und 334 Placebo-Patienten (31,5 %) über Nebenwirkungen mit einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang berichtet. Die am häufigsten von Nebivolol-Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Bradykardie und Schwindelgefühl, die beide bei ca. 11 % der Patienten auftraten. Die korrespondierenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betragen ungefähr 2 % bzw. 7 %.

Die folgenden Häufigkeiten wurden berichtet für zumindest potentiell arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die als spezifisch relevant für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz angesehen werden:

- Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz trat bei 5,8 % der Nebivolol-Patienten und bei 5,2 % der Placebo-Patienten auf.
- Eine orthostatische Hypotonie trat bei 2,1 % der Nebivolol-Patienten und bei 1,0 % der Placebo-Patienten auf.
- Eine Arzneimittelunverträglichkeit trat bei 1,6 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,8 % der Placebo-Patienten auf.
- Ein AV-Block 1. Grades trat bei 1,4 % der Nebivolol-Patienten und 0,9 % der Placebo-Patienten auf.
- Ödeme in den Beinen traten bei 1,0 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,2 % der Placebo-Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu einer Überdosierung von Nebivolol vor.

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Beta-Rezeptorenblockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akute Herzinsuffizienz.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung oder Überempfindlichkeitsreaktion ist der Patient engmaschig zu überwachen und auf einer Intensivstation zu behandeln. Die Blut-Glucosewerte sind zu kontrollieren. Die Resorption von Wirkstoff, der sich noch im Gastrointestinaltrakt befindet, kann durch eine Magenspülung sowie der Gabe von Aktivkohle und Laxantien verhindert werden. Eine künstliche Beatmung kann notwendig werden. Bradykardie oder starke Vagusreaktionen ist mit der Gabe von Atropin oder Methylatropin zu behandeln. Hypotonie und Schock können mit Plasma/Plasmaersatz und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Der Beta-blockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid mit einer Anfangsdosis von etwa 5 µg/Minute oder Dobutamin mit einer Anfangsdosis von 2,5 µg/Minute entgegengewirkt werden, bis der erwünschte Effekt erreicht ist. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht den gewünschten Effekt hat, kann die intravenöse Verabreichung von Glukagon 50-100 µg/kg erwogen werden. Falls erforderlich kann die Injektion innerhalb einer Stunde wiederholt werden. Anschließend ist – sofern notwendig – eine intravenöse Infusion mit Glukagon 70 µg/kg/h zu verabreichen. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie kann ein Schrittmacher eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv
ATC-Code: C07AB12

Wirkmechanismus

Nebivolol ist ein Racemat aus zwei Enantiomeren, SRRR-Nebivolol (oder D-Nebivolol) und RSSS-Nebivolol (oder L-Nebivolol). Es vereint zwei pharmakologische Wirkungen:

- Es ist ein kompetitiver und selektiver Beta-Rezeptorenblocker: Dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat schwach vasodilatierende Eigenschaften aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

Die einmalige und wiederholte Gabe von Nebivolol reduziert die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und bei Belastung sowohl bei normotensiven als auch bei hypertonen Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten.

In therapeutischen Dosen besitzt Nebivolol keine alpha-adrenerg antagonistische Wirkung.

Bei akuter und langfristiger Nebivolol-Behandlung von hypertensiven Patienten ist der systemische Gefäßwiderstand herabgesetzt. Trotz verminderter Herzfrequenz kann eine Verringerung der Herzleistung in Ruhe und bei Belastung wegen eines erhöhten Schlagvolumens begrenzt sein. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen Beta₁-Blockern ist noch nicht vollständig geklärt.

Bei hypertensiven Patienten steigert Nebivolol die Stickstoffmonoxid-vermittelte Gefäßreaktion auf Acetylcholin (ACh), die bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion verringert ist.

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-/Morbiditäts-Studie an 2 128 Patienten ≥ 70 Jahre (Durchschnittsalter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit oder ohne eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction (durchschnittliche LVEF: $36 \pm 12,3$ %) mit folgender Verteilung:

LVEF unter 35 % bei 56 % der Patienten, LVEF zwischen 35 % und 45 % bei 25 % der Patienten und LVEF über 45 % bei 19 % der Patienten, die durchschnittlich 20 Monate beobachtet wurden, verlängerte Nebivolol, zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, signifikant die Dauer bis zum Todesfall bzw. des Krankenhausaufenthaltes aufgrund kardiovaskulärer Gründe (primärer Wirksamkeitsendpunkt) mit einer relativen Risikoreduktion von 14 % (absolute Reduktion: 4,2 %). Diese Risikoreduktion entwickelte sich nach sechsmonatiger Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (durchschnittliche Dauer: 18 Monate).

Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder linksventrikulärer Auswurfraction der Studienteilnehmer. Der Nutzen im Bezug auf die Mortalität aus jeglichen Gründen erreichte keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo (absolute Reduktion: 2,3 %).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Verringerung des plötzlichen Herztods beobachtet (4,1 % vs. 6,6 %, relative Reduktion 38 %).

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweist.

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen an Tieren zeigten, dass Nebivolol in pharmakologischen Dosen keine membranstabilisierende Wirkung aufweist. Bei gesunden Probanden hatte Nebivolol keine signifikante Auswirkung auf die maximale Belastungskapazität oder die Ausdauer. Vorhandene Daten aus präklinischen und klinischen Studien mit hypertensiven Patienten haben nicht gezeigt, dass Nebivolol nachteilige Auswirkungen auf die erektile Funktion hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beide Nebivolol-Enantiomere werden nach der Einnahme schnell resorbiert.

Die Resorption von Nebivolol wird nicht durch Nahrung beeinflusst; Nebivolol kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Beide Nebivolol-Enantiomere sind im Plasma vorwiegend an Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1 % für SRRR-Nebivolol und 97,9 % für RSSS-Nebivolol.

Die meisten Probanden (schnelle Metabolisierer) erreichen die Steady-state-Plasmaspiegel für Nebivolol innerhalb von 24 Stunden und die der Hydroxy-Metaboliten innerhalb weniger Tage.

Die Plasmakonzentrationen sind zwischen 1 und 30 mg Nebivolol dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Nebivolol wird nicht vom Alter beeinflusst.

Biotransformation

Nebivolol wird umfassend metabolisiert, teilweise in aktive Hydroxy-Metaboliten. Nebivolol wird über eine alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert; zusätzlich bilden sich Glukuronide der Hydroxy-Metaboliten. Der Metabolismus von Nebivolol über eine aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol liegt bei durchschnittlich 12 % bei schnellen Metabolisierern und ist bei langsamen Metabolisierern praktisch vollständig. Im Steady state und bei gleicher Dosierung liegt die Spitzenplasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsamen Metabolisierern etwa 23-mal höher als bei schnellen Metabolisierern. Bei Berücksichtigung von unveränderter Substanz plus aktive Metaboliten, beträgt die Differenz der Spitzenplasmakonzentration das 1,3- bis 1,4-Fache. Aufgrund der Schwankungen in der Metabolisierungsrate muss die Nebivolol-Dosis immer an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Schlechte Metabolisierer benötigen somit eine geringere Dosis.

Elimination

Bei schnellen Metabolisierern liegen die Eliminationshalbwertzeiten der Nebivolol-Enantiomere bei durchschnittlich 10 Stunden. Bei langsamen Metabolisierern sind sie 3- bis 5-mal länger. Bei schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des R_{SSS}-Enantiomers etwas höher als die des S_{RRR}-Enantiomers. Bei langsamen Metabolisierern ist die Differenz größer. Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertzeiten der Hydroxy-Metaboliten beider Enantiomere im Durchschnitt 24 Stunden; bei langsamen Metabolisierern sind sie etwa doppelt so lang. Eine Woche nach der Einnahme sind 38 % der Dosis über den Urin und 48 % über die Fäzes ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Nebivolol liegt unter 0,5 % der Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Unerwünschte Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurden nur bei hohen Dosen festgestellt, die die empfohlene Höchstdosis für den Menschen um ein Mehrfaches übersteigen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28784

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.11.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.