ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol ratiopharm® GmbH 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Nebivolol entsprechend 5,45 mg Nebivololhydrochlorid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 192,4 mg Lactose-Monohydrat/Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße, konvexe Tabletten, mit einem Durchmesser von 9 mm, einer Kreuzbruchkerbe auf der einen und der Markierung „N 5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften und Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Chronische Herzinsuffizienz
Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu Standardtherapien bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie
Erwachsene
Die Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg) täglich; sie ist vorzugsweise immer zur selben Tageszeit einzunehmen.

Der blutdrucksenkende Effekt wird nach 1-2 Wochen Behandlung deutlich. Gelegentlich wird die optimale Wirkung erst nach 4 Wochen erreicht.

Kombination mit anderen Antihypertensiva
β-Rezeptorenblocker können allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Bisher wurde ein zusätzlicher antihypertensiver Effekt nur bei Kombination von Nebivolol mit 12,5-25 mg Hydrochlorothiazid beobachtet.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Erforderlichenfalls kann die tägliche Dosis auf 5 mg gesteigert werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Zu Patienten mit Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol ratiopharm GmbH bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Menschen
Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Erforderlichenfalls kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden. In jedem Fall ist im Hinblick auf die noch begrenzten Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahre Vorsicht geboten und eine engmaschige Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit 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.

<u>Chronische Herzinsuffizienz</u>
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz muss mit einer langsamen Dosistitration eingeleitet werden, bis die optimale individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist.

Die Patienten müssen eine stabile chronische Herzinsuffizienz aufweisen, ohne akute Dekompensation der Herzinsuffizienz während der letzten 6 Wochen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügt.

Bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Arzneimitteltherapie, einschließlich Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Antagonisten, erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel während der letzten 2 Wochen stabil eingestellt sein, bevor die Behandlung mit Nebivolol eingeleitet wird.

Die initiale Dosistitration ist nachfolgendem Schema in ein- bis zweiwöchigen Abständen durchzuführen und ist sich danach zu richten, wie die Dosis vom Patienten vertragen wird:
1,25 mg Nebivolol einmal täglich, zu erhöhen auf 2,5 mg Nebivolol einmal täglich, dann auf 5 mg einmal täglich und dann auf 10 mg einmal täglich. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg Nebivolol einmal täglich.

Der Behandlungsbeginn und jede Dosiserhöhung hat unter Überwachung eines erfahrenen Arztes für mindestens 2 Stunden zu erfolgen, um sicherzustellen, dass der klinische Zustand stabil bleibt (insbesondere hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz, Erregungsleitungsstörungen sowie Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz).

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der höchsten empfohlenen Dosis behandelt werden können. Falls erforderlich, kann die bereits erreichte Dosis auch schrittweise wieder reduziert und auch entsprechend wiederaufgenommen werden.

Bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Unverträglichkeit während der Titrationsphase wird empfohlen, zunächst die Dosis von Nebivolol zu reduzieren oder es gegebenenfalls sofort abzusetzen (bei schwerer Hypotonie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

Die Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Es wird nicht empfohlen, die Behandlung mit Nebivolol abrupt zu beenden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Wenn ein Absetzen notwendig ist, muss die Dosis durch eine wöchentliche Halbierung der Dosis schrittweise reduziert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Da die Titration bis zur maximal tolerierten Dosis individuell vorgenommen wird, ist bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (Serumkreatinin ≥ 250 µmol/l). Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol ratiopharm GmbH bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Menschen
Da die Titration bis zur maximal tolerierten Dosis individuell vorgenommen wird, ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit und Sicherheit 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.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Die Tablette ist mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) zu schlucken. Die Tabletten können zu 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 i.v.-Therapie mit inotropen Wirkstoffen erfordern.

Zusätzlich ist Nebivolol ratiopharm GmbH, wie andere β-Rezeptorenblocker, kontraindiziert bei:
- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich SA-Block,
- AV-Block 2. und 3. Grades (ohne Herzschrittmacher),
- Bronchospasmen und Asthma bronchiale in der Anamnese,
- unbehandeltem Phäochromozytom,
- metabolischer Azidose,
- Bradykardie (Herzfrequenz < 60 Schläge pro Minute vor Therapiebeginn),
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg),
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen.

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

Anästhesie
Die Aufrechterhaltung der β-Blockade verringert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während der Einleitung und der Intubation. Wenn die β-Blockade bei Vorbereitung auf eine chirurgische Maßnahme unterbrochen wird, muss der β-Rezeptorenblocker wenigstens 24 Stunden vorher abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei bestimmten Anästhetika, die eine myokardiale Dämpfung verursachen. Der Patient kann vor vagalen Reaktionen durch intravenöse Gabe von Atropin geschützt werden.

Herz und Gefäße
Im Allgemeinen sollen β-Rezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz solange nicht eingesetzt werden, bis deren Zustand stabilisiert ist.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit muss die Beendigung der Therapie mit einem β-Rezeptorenblocker schrittweise erfolgen, d. h. im Verlauf von 1-2 Wochen. Bei Bedarf muss gleichzeitig eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um so eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

β-Rezeptorenblocker können eine Bradykardie auslösen. Falls der Ruhepuls unter 50-55 Schläge pro Minute sinkt und/oder der Patient Symptome entwickelt, die auf eine Bradykardie hindeuten, muss die Dosierung reduziert werden.

β-Rezeptorenblocker müssen mit Vorsicht angewendet werden bei:
- Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da Verschlechterungen dieser Erkrankungen eintreten können;
- Patienten mit einem AV-Block 1. Grades wegen der negativen Wirkung der β-Rezeptorenblocker auf die Überleitungszeit;
- Patienten mit Prinzmetal-Angina, aufgrund ungehinderter α-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: β-Rezeptorenblocker können die Häufigkeit und Dauer von Angina-pectoris-Attacken erhöhen.

Die Kombination von Nebivolol mit Calciumantagonisten 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 beeinflusst nicht den Glucosespiegel von Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) maskieren kann. Betablocker könnten bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen. Diabetikern sollte geraten werden, ihren Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

β-Rezeptorenblocker können bei Schilddrüsenüberfunktion Tachykardie-Symptome maskieren. Eine abrupte Beendigung kann die Symptome verstärken.

Atemwege
Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen müssen β-Rezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Andere
Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese dürfen β-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.
β-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen.
Zu Beginn der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich. Zu Dosierung sowie Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Therapie darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden. Weitere Informationen sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

Die Anwendung von Nebivolol ratiopharm GmbH kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 β-Rezeptorenblocker.

Die gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen
Klasse-I-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden, und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumantagonisten vom Verapamil/Diltiazem-Typ: Negative Wirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten, die mit β-Rezeptorenblockern behandelt werden, kann zu starker Hypotonie und AV-Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

Zentral wirkende Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin): Die gemeinsame Gabe mit zentral wirkenden Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch eine Herabsetzung des zentralen Sympathikotonus (Verminderung der Herzfrequenz und der Auswurfleistung, Vasodilatation) führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor Beendigung einer β-Rezeptorenblocker-Therapie, kann das Risiko für das Auftreten eines „Rebound-Hochdrucks" erhöhen.

Eine gemeinsame Anwendung erfordert besondere Vorsicht
Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden.

Halogenierte flüchtige Anästhetika: Die gleichzeitige Anwendung von β-Rezeptorenblockern und Anästhetika kann Reflextachykardien unterdrücken und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Das abrupte Absetzen einer β-Rezeptorenblocker-Therapie ist grundsätzlich zu vermeiden. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Nebivolol erhält.

Insulin und orale Antidiabetika: Obwohl Nebivolol nicht den Glucosespiegel beeinflusst, können bei gemeinsamer Gabe bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Palpitationen, Tachykardie) maskiert werden. 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 stärkeren Blutdrucksenkung führen. Deshalb muss die Dosierung der antihypertensiven Medikation entsprechend angepasst werden.

Bei gemeinsamer Anwendung ist zu berücksichtigen
Digitalisglykoside: Durch die gemeinsame Gabe kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert werden. Klinische Studien mit Nebivolol zeigten keine klinischen Hinweise auf eine Wechselwirkung. Nebivolol beeinflusst nicht die Kinetik von Digoxin.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (wie Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin): Die gemeinsame Gabe kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Eine Erhöhung des Risikos für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine): Die gemeinsame Anwendung kann die blutdrucksenkende Wirkung des β-Rezeptorenblockers verstärken (additive Wirkung).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathomimetika: Die gemeinsame Gabe kann die Wirkung von β-Rezeptorenblockern kompensieren. β-adrenerge Substanzen können zu einer ungehinderten α-adrenergen Wirkung von Sympathomimetika führen, die sowohl α- als auch β-adrenerg wirken (Risiko von Bluthochdruck, schwerer Bradykardie und Herzblock).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:
Da das CYP2D6-Isoenzym am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gemeinsame Gabe von Stoffen, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin, zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol und damit zu einem erhöhten Risiko von übermäßiger Bradykardie und unerwünschten Ereignissen führen.
Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin erhöhte die Nebivolol-Plasmaspiegel, ohne jedoch die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Ranitidin war ohne Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Nebivolol ratiopharm GmbH und ein Antazidum können gemeinsam gegeben werden, wenn Nebivolol ratiopharm GmbH zu den Mahlzeiten und das Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird.
Die Kombination von Nebivolol mit Nicardipin erhöhte leicht die Plasmaspiegel beider Arzneimittel, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht. Nebivolol beeinflusst nicht die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Nebivolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich negativ auf eine Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene auswirken können. Allgemein gilt, dass β-Rezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta vermindern, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt oder vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Wenn eine Therapie mit β-Rezeptorenblockern nötig ist, müssen β_1-selektive Blocker bevorzugt werden. Nebivolol darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Wenn eine Behandlung mit Nebivolol für notwendig gehalten wird, müssen der utero-plazentare Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Werden schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus festgestellt, ist eine alternative Behandlung zu erwägen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind meist innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Stillzeit
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die meisten β-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 sollten Mütter, die Nebivolol erhalten, nicht stillen.

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 Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol die psychomotorische Funktion nicht beeinflusst. Wenn Fahrzeuge geführt oder Maschinen bedient werden, muss beachtet werden, dass es hin und wieder zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Ereignisse bei Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz sind – wegen Unterschieden bei den zugrundeliegenden Erkrankungen – separat aufgeführt.

Hypertonie
Die beobachteten Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen von leichter bis mäßiger Art waren, sind nachfolgend, geordnet nach Systemorganklasse und Häufigkeit, aufgelistet:

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, ≤1/100)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfind-lichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Parästhesie		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörung		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlängerte AV-Überleitungszeit / AV-Block		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge-webes		Pruritus, erythematöser Hautausschlag	Verschlecht-erung einer Psoriasis	Urtikaria

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödem			

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

Chronische Herzinsuffizienz
Zu Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen Daten aus einer placebokontrollierten klinischen Studie vor, in der 1.067 Patienten Nebivolol und 1.061 Patienten Placebo einnahmen. 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 ungefähr 11 % der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betrugen 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 bei 0,9 % der Placebo-Patienten auf,
- Ödem in den unteren Extremitäten trat 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 zur Überdosierung mit Nebivolol vor.

Symptome
Symptome einer Überdosierung mit β-Rezeptorenblockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akute Herzinsuffizienz.

Behandlung
Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion muss der Patient ständig beobachtet und intensivmedizinisch behandelt werden. Die Blutglukose-Spiegel müssen kontrolliert werden. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt befindlichen Arzneimittelresten kann durch Magenspülung und durch Gabe von Aktivkohle und einem Laxativum verhindert werden. Künstliche Beatmung kann erforderlich werden. Bradykardie oder ein erhöhter Vagotonus müssen durch Gabe von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock müssen mit Plasma/Plasmaersatzmitteln und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Der β-blockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegengewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von etwa 5 µg/min, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/min, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls auch dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung herbeiführt, kann die i.v.-Gabe von 50-100 µg Glukagon/kg erwogen werden. Falls notwendig, ist die Injektion innerhalb von einer Stunde zu wiederholen und anschließend – wenn notwendig – eine i.v.-Infusion von 70 µg Glukagon/kg/h zu geben. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie könnte ein Schrittmacher eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv.
ATC-Code: C07 AB12

Nebivolol ist ein Gemisch 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 β-Rezeptorenblocker: Dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat leichte vasodilatierende Eigenschaften durch eine Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

Die einmalige und wiederholte Gabe von Nebivolol reduziert Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe und bei Belastung sowohl bei normotensiven als auch bei hypertonen Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten.
In therapeutischen Dosen weist Nebivolol keinen α-adrenergen Antagonismus auf.
Während der akuten und chronischen Behandlung von Hypertonikern mit Nebivolol wird der systemische Gefäßwiderstand vermindert. Trotz einer Senkung der Herzfrequenz bleibt der Abfall der Herzleistung in Ruhe und bei Belastung begrenzt, da das Schlagvolumen ansteigt. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen β_1-Rezeptorenblockern ist noch nicht vollständig geklärt.

Bei hypertensiven Patienten erhöht Nebivolol das stickstoffmonoxid-vermittelte vaskuläre Ansprechen auf Acetylcholin, das bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion vermindert ist.
In einer placebokontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie, durchgeführt an 2.128 Patienten ≥ 70 Jahren (medianes Alter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (mittlere LVEF: 36 ± 12,3 %, mit der folgenden Verteilung: LVEF weniger als 35 % bei 56 % der Patienten, LVEF zwischen 35 % und 45 % bei 25 % der Patienten, LVEF mehr als 45 % bei 19 % der Patienten), über durchschnittlich 20 Monate, verlängerte Nebivolol, zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben, die Zeit bis zum Auftreten von Todesfällen oder Krankenhauseinweisungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (primärer Wirksamkeits-Endpunkt) signifikant: Die Senkung des relativen Risikos betrug 14 % (absolute Senkung: 4,2 %). Diese Risikosenkung zeigte sich nach 6 Monaten Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (mittlere Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder Größe der linksventrikulären Ejektionsfraktion der Studienteilnehmer. Der Nutzen bezüglich des Auftretens von Todesfällen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo war statistisch nicht signifikant (absolute Senkung: 2,3 %).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Verringerung des Auftretens von plötzlichen Todesfällen gefunden (4,1 % vs. 6,6 %, relative Senkung um 38 %).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung werden beide Nebivolol-Enantiomere rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst; Nebivolol kann unabhängig von oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden.
Nebivolol wird umfassend, zum Teil zu aktiven Hydroxymetaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glucuronidierung metabolisiert; zusätzlich werden Glucuronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Die Metabolisierung von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol beträgt im Durchschnitt 12 % bei schnellen Metabolisierern und ist nahezu vollständig bei langsamen Metabolisierern. Im Steady State und bei gleicher Dosierung ist die maximale Plasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsamen Metabolisierern etwa 23-mal höher als bei schnellen Metabolisierern. Bei Betrachtung der Summe aus unverändertem Arzneimittel und aktiven Metaboliten beträgt die Differenz der maximalen Plasmakonzentrationen das 1,3- bis 1,4-Fache. Aufgrund der Unterschiede bei den Metabolisierungsraten muss die Dosis von Nebivolol immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten eingestellt werden: Langsame Metabolisierer können somit geringere Dosen benötigen.
Bei den schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Mittel 10 Stunden. Bei den langsamen Metabolisierern sind diese 3- bis 5-mal länger. Bei den schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des RSSS-Enantiomers leicht höher als die des SRRR-Enantiomers. Bei den langsamen Metabolisierern ist dieser Unterschied größer. Bei den schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Hydroxymetaboliten beider Enantiomere im Mittel 24 Stunden und sind bei den langsamen Metabolisierern ungefähr zweimal so lang.
Steady-State-Plasmaspiegel für Nebivolol werden bei den meisten Patienten (schnelle Metabolisierer) innerhalb von 24 Stunden, für die Hydroxymetaboliten nach mehreren Tagen, erreicht.
Die Plasmakonzentrationen sind zwischen 1 und 30 mg dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Nebivolol wird nicht durch das Alter beeinflusst.
Beide Enantiomere sind im Plasma überwiegend an Albumin gebunden.
Die Plasma-Eiweiß-Bindung beträgt für SRRR-Nebivolol 98,1 % und für RSSS-Nebivolol 97,9 %.
Eine Woche nach der Anwendung sind 38 % der Dosis renal und 48 % über die Faeces ausgeschieden.
Die renale Ausscheidung von unverändertem Nebivolol beträgt weniger als 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

hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Croscarmellose-Natrium
Macrogol 6000
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PE/PVC/PVdC-Blisterpackungen: 10, 14, 28, 30 und 90 Tabletten

HDPE-Behältnis mit LDPE-Deckel: 10, 14, 28, 30 und 90 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.:+43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 139366

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Jänner 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.