

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol PUREN 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 153,480 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis weißgraue, runde (Durchmesser: 9,1 mm), bikonvexe, unbeschichtete Tabletten, bei denen auf einer Seite „N“, „L“ und „5“ eingeprägt und durch eine Kreuzbruchkerbe voneinander getrennt sind, während die andere Seite glatt ist.

Die Tablette kann in gleiche Dosen (Hälften und Viertel) geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Chronische Herzinsuffizienz (CHI)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Erwachsene

Die Dosis beträgt eine Tablette 5 mg (eine Tablette) täglich; sie sollte vorzugsweise immer zur selben Tageszeit eingenommen werden.

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

Kombination mit anderen Antihypertensiva

Betarezeptorenblocker 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 eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol 5 mg Tabletten bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren 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 eingeschränkten 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 dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Chronische Herzinsuffizienz (CHI)

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

Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz aufweisen, ohne akute Dekompensation der Herzinsuffizienz während der letzten sechs Wochen. Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

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 zwei Wochen stabil eingestellt sein, bevor die Behandlung mit Nebivolol 5 mg Tabletten begonnen wird.

Die initiale Dosistitration sollte nach folgendem Schema in ein- bis zweiwöchigen Abständen durchgeführt werden und sich danach richten, wie die Dosis vom Patienten vertragen wird:

1,25 mg Nebivolol, 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 sollten unter Überwachung eines erfahrenen Arztes für mindestens zwei Stunden 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 Dosierung behandelt werden können. Falls erforderlich, kann eine

bereits erreichte Dosis auch schrittweise reduziert und auch entsprechend wieder aufgenommen 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 der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist in der Regel eine Langzeittherapie. Die Behandlung mit Nebivolol sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Wenn ein Absetzen notwendig ist, sollte 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Zu Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol 5 mg Tabletten bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

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. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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, wie andere Betarezeptorenblocker auch, kontraindiziert bei:

- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich SA-Block.
- AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Bronchospasmen und Asthma bronchiale in der Anamnese.
- unbehandeltem Phäochromozytom.
- metabolischer Azidose.
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 60 Schläge/min vor Therapiebeginn).
- Hypotonie (systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$).

- 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 Betarezeptorenblocker wie Nebivolol.

Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der Betablockade verringert das Risiko für Arrhythmien während der Einleitung und der Intubation. Wenn die Betablockade bei Vorbereitung auf eine chirurgische Maßnahme unterbrochen wird, sollte der Betarezeptorenblocker 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 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten bei Patienten mit unbehandelter kongestiver Herzinsuffizienz (KHI) solange nicht eingesetzt werden, bis deren Zustand stabilisiert ist.

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

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können eine Bradykardie auslösen: Falls der Ruhepuls unter 50-55 Schläge/min sinkt und/oder der Patient Symptome entwickelt, die auf eine Bradykardie hindeuten, sollte die Dosierung verringert werden.

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten sollten mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da Verschlechterungen dieser Erkrankung eintreten können;
- Patienten mit einem AV-Block ersten Grades wegen der negativen Wirkung der Betablocker auf die Überleitungszeit;
- Patienten mit Prinzmetal-Angina, aufgrund ungehinderter Alpharezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können die Häufigkeit und Dauer von Angina-pectoris-Attacken erhöhen.

Die Kombination von Nebivolol mit Calciumkanalblockern 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-/endokrines System

Nebivolol beeinflusst nicht den Glucosespiegel von Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Zeichen einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitation) 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).

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können bei Schilddrüsenüberfunktion Tachykardie-Symptome maskieren. Eine abrupte Beendigung der Therapie kann diese Symptome verstärken.

Atemwege

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen müssen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten mit Vorsicht angewendet werden, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Sonstiges

Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese sollten Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen.

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

Die Anwendung des Arzneimittels Nebivolol PUREN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Nebivolol PUREN als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nebivolol PUREN nicht einnehmen.

Natrium

Nebivolol PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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-Adrenorezeptor-Antagonisten.

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 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 wirksame 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 Betablocker-Therapie, kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer „Rebound-Hypertonie“ 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 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Anästhetika kann Reflextachykardien unterdrücken und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Das abrupte Absetzen einer Betablocker-Therapie sollte grundsätzlich vermieden werden. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Nebivolol 5 mg Tabletten 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 sollte die Dosis 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 jedoch keine Hinweise auf Wechselwirkung. Nebivolol beeinflusst nicht die Kinetik von Digoxin.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (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 Betablockers additiv verstärken.

Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR): Haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathomimetika: Die gemeinsame Gabe kann die Wirkung von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten kompensieren. Beta-adrenerge Wirkstoffe können zu einer ungehinderten alpha-adrenergen Wirkung von Sympathomimetika führen, die sowohl alpha- als auch beta-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 anderen Nebenwirkungen 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 und ein Antazidum können gemeinsam gegeben werden, wenn Nebivolol 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 Betarezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta vermindern, was mit Wachstumsverzögerungen, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Hypoglykämien und Bradykardien auftreten. Wenn eine Therapie mit Betarezeptorenblockern nötig ist, sollten beta₁-selektive bevorzugt werden.

Nebivolol sollte 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

Tierversuche haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch gelangt. Es ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Die meisten Betablocker, insbesondere lipophile Verbindungen, wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, gehen, wenn auch im unterschiedlichen 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 Wirkungen von Nebivolol auf die Fahrtauglichkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben

gezeigt, dass Nebivolol die psychomotorische Funktion nicht beeinflusst. Wenn Fahrzeuge geführt oder Maschinen bedient werden, sollte beachtet werden, dass es hin und wieder zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Ereignisse bei Hypertonie und CHI sind wegen Unterschieden bei den zugrunde liegenden Erkrankungen separat aufgeführt.

Hypertonie

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

SYSTEMORGAN- KLASSE	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, 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 Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, erythematöser Ausschlag	Verschlechterung einer Psoriasis	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödeme			
---	---------------------	--	--	--

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

Chronische Herzinsuffizienz

Zu Nebenwirkungen bei CHI-Patienten 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 ungefähr 11 % der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betrugen ungefähr 2 % bzw. 7 %.

Die folgenden Häufigkeiten wurden berichtet für (zumindest potenziell 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 im Vergleich zu 5,2 % der Placebo-Patienten auf.
- Eine orthostatische Hypotonie trat bei 2,1 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 1,0 % der Placebo-Patienten auf.
- Eine Arzneimittelunverträglichkeit trat bei 1,6 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,8 % der Placebo-Patienten auf.
- Ein AV-Block 1. Grades trat bei 1,4 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,9 % der Placebo-Patienten auf.
- Ödeme der unteren Extremitäten traten bei 1,0 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu einer Überdosierung mit Nebivolol vor.

Symptome

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

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte der Patient ständig beobachtet und intensivmedizinisch behandelt werden. Die Blutglucose-Werte

sollten kontrolliert werden. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt befindlichem Wirkstoff kann durch Magenspülung und durch Gabe von Aktivkohle und Laxanzien verhindert werden. Künstliche Beatmung kann erforderlich werden. Bradykardie oder ein erhöhter Vagotonus sollten durch Gabe von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock sind mit Plasma/Plasmaexpandern und, falls erforderlich, mit Katecholaminen zu behandeln. Der beta-blockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegengewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von ca. 5 µg/Minute, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/Minute, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung herbeiführt, kann die i.v.-Gabe von 50-100 µg/kg Glucagon erwogen werden. Falls notwendig, sollte die Injektion innerhalb von einer Stunde wiederholt und anschließend – falls notwendig – eine i.v.-Infusion von 70 µg/kg/h Glucagon gegeben werden. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie könnte ein Schrittmacher eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 Betarezeptoren-Antagonist: Dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat leichte vasodilatierende Eigenschaften durch eine Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickstoffmonoxid-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 tritt kein alpha-adrenerger 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 Beta₁-Rezeptorenblockern ist noch nicht vollständig geklärt.

Bei hypertensiven Patienten erhöht Nebivolol das stickstoff-vermittelte vaskuläre Ansprechen auf Acetylcholin (ACh), dass bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion verringert ist.

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie, durchgeführt an 2 128 Patienten ≥ 70 Jahren (mittleres 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 einer sechsmonatigen Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (mittlere Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig vom 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 Reduktion: 2,3 %).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Verringerung des Auftretens von plötzlichen Todesfällen 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-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 nachteilige Auswirkungen auf die erektile Funktion hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Verteilung

Im Plasma sind beide Nebivolol-Enantiomere vorwiegend an Albumin gebunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1 % für SRRR-Nebivolol und 97,9 % für RSSS-Nebivolol.

Biotransformation

Nebivolol wird umfassend, zum Teil zu aktiven Hydroxymetaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert, zusätzlich werden Glukuronide 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 unveränderter Substanz und aktiven Metaboliten beträgt die Differenz der maximalen Plasmakonzentrationen das 1,3- bis 1,4-Fache. Aufgrund der Unterschiede bei den Metabolisierungsraten sollte die Dosierung 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 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 Probanden (schnelle Metabolisierer) innerhalb von 24 Stunden, für die Hydroxymetaboliten nach wenigen Tagen erreicht.

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

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

Elimination

Eine Woche nach der Anwendung werden 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 Potenzial 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 15 cP
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose (PH-102)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

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

Nebivolol PUREN Tabletten sind erhältlich in transparenten Aluminium-Blisterverpackungen und in weißen, opaken, runden HDPE-Behältnissen, verschlossen mit weißem, opakem Polypropylenverschluss mit Propfen und Induktionssiegeleinlage.

Packungsgrößen:

Blisterverpackungen: 14, 28, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten

HDPE-Packungen: 250 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co.KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909 - 0

Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

98582.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.01.2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.06.2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig