

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol AmaroX 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Nebivolol AmaroX 5 mg Tablette enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 155,5 mg Lactose-Monohydrat und ca. 1 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, runde, beidseitig gewölbte Tabletten mit ca. 9 mm Durchmesser und einer Kreuzbruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „H“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der essentiellen Hypertonie

Chronische Herzinsuffizienz

Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten > 70 Jahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Erwachsene

Die Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg) 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

Beta-Rezeptorenblocker können allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Bisher wurde ein zusätzlicher antihypertensiver Effekt nur bei Kombination von Nebivolol AmaroX 5 mg 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 AmaroX bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Menschen

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 Jahren Vorsicht geboten und eine engmaschige Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol AmaroX 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

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 6 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 2 Wochen stabil eingestellt sein, bevor die Behandlung mit Nebivolol AmaroX 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 AmaroX einmal täglich, zu erhöhen auf 2,5 mg Nebivolol AmaroX einmal täglich, dann auf 5 mg einmal täglich und dann auf 10 mg einmal täglich.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg Nebivolol AmaroX einmal täglich.

Der Behandlungsbeginn und jede Dosiserhöhung sollte unter Überwachung eines erfahrenen Arztes für mindestens 2 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 wieder reduziert oder auch entsprechend wieder aufgenommen werden.

Bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Unverträglichkeit während der Titrationsphase wird empfohlen, zunächst die Dosis von Nebivolol AmaroX 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 AmaroX ist in der Regel eine Langzeittherapie. Die Behandlung mit Nebivolol AmaroX 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 eingeschränkter Nierenfunktion

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 AmaroX bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zu Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol AmaroX 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol AmaroX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Deshalb wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe 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 AmaroX, wie andere beta-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 Acidose
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute vor Therapiebeginn)
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg)
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“.

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

Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der beta-Blockade verringert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während der Einleitung und der Intubation. Wenn die beta-Blockade bei Vorbereitung auf eine chirurgische Maßnahme unterbrochen wird, sollte der beta-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 beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz solange nicht eingesetzt werden, bis deren Zustand stabilisiert ist.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit sollte die Beendigung der Therapie mit einem beta-Rezeptorenblocker schrittweise erfolgen, d. h. im Verlauf von 1 bis 2 Wochen. Bei Bedarf sollte

gleichzeitig eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um so eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Beta-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, sollte die Dosis reduziert werden.

Beta-Rezeptorenblocker sollten 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 beta-Rezeptorenblocker auf die Überleitungszeit;
- Patienten mit Prinzmetal-Angina, aufgrund ungehinderter alpha-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: beta-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 Zeichen einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitation) maskieren kann.

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

Atemwege

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten beta-Rezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Andere

Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese sollten beta-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.

Beta-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 und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Therapie sollte ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Eine Tablette enthält 155,5 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 (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-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 beta-Rezeptorenblocker-Therapie, kann die Wahrscheinlichkeit 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 beta-Rezeptorenblockern und Anästhetika kann Reflextachykardien unterdrücken und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Das abrupte Absetzen einer beta-Rezeptorenblocker-Therapie sollte grundsätzlich vermieden werden. Der Anästhesist sollte 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.

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 diese 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 beta-Rezeptorenblockers additiv verstärken.

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

Sympathomimetika: Die gemeinsame 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 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 Nifedipin erhöhte leicht die Plasmaspiegel beider Substanzen, 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 beta-Rezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta vermindern, was mit Wachstumsverzögerung, 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 beta-Rezeptorenblockern 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 uteroplazentare 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 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 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 auf die Fahrtauglichkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol 5 mg 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 chronischer Herzinsuffizienz sind - wegen Unterschieden bei den zugrunde liegenden Erkrankungen - separat aufgeführt.

Hypertonie

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

SYSTEMORGANKLASSEN	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Sehr selten ($\leq 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, Überempfindlichkeit
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	Dyspnoe	Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		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 okulo-mukokutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Chronische Herzinsuffizienz

Zu Nebenwirkungen bei chronischer Herzinsuffizienz liegen Daten aus einer placebokontrollierten klinischen Studie vor, in der 1067 Patienten Nebivolol und 1061 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 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
- Ödeme in den Beinen 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 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 zur Überdosierung mit Nebivolol vor.

Symptome

Symptome einer Überdosierung mit beta-Rezeptorenblockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und akute Herzinsuffizienz.

Therapie von Intoxikationen

Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte der Patient ständig beobachtet und intensivmedizinisch behandelt werden. Die Blutglukose-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 sollten 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 $\mu\text{g}/\text{min}$, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Glukagon erwogen werden. Falls notwendig, sollte die Injektion innerhalb von einer Stunde wiederholt und anschließend - wenn notwendig - eine i.v.-Infusion von 70 mg/kg/h Glukagon gegeben werden. 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: CO7AB12

Nebivolol Amarox 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 beta-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 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 Stickstoffmonoxid-vermittelte vaskuläre Ansprechen auf Acetylcholin, das bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion vermindert ist.

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie, durchgeführt an 2128 Patienten ≥ 70 Jahren (mittleres Alter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (mittlere LVEF $36 \pm 12,3$ %, 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 nachteilige Auswirkungen 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 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 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 Nebivolol dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Nebivolol wird nicht durch das Alter beeinflusst.

Beide Nebivolol-Enantiomere sind im Plasma überwiegend an Albumin gebunden.

Die Plasmaeiweiß-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 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 (E468)
Hypromellose (Typ 2910, 5 cps) (E464)
Polysorbat 80 (E433)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen mit 28, 30, 50, 60, 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

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2a
85540 Haar

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203032.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.10.2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig