

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nebivolol AL 5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 5 mg Nebivolol als Nebivololhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 167,05 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**Hypertonie

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Chronische Herzinsuffizienz

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung***Bei Anwendung im Indikationsbereich Hypertonie*Erwachsene

Die Dosis beträgt 1-mal täglich 1 Tablette Nebivolol AL 5 mg (entspr. 5 mg Nebivolol), die vorzugsweise immer zur selben Tageszeit eingenommen werden sollte. Die Tablette kann zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Der blutdrucksenkende Effekt tritt nach 1–2 Behandlungswochen in Erscheinung. Gelegentlich wird die optimale Wirkung erst nach 4 Wochen erreicht.

Kombination mit anderen Antihypertensiva: Betablocker können allein oder gemeinsam mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Bislang wurde ein zusätzlicher antihypertensiver Effekt nur beobachtet, wenn 5 mg Nebivolol mit 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid kombiniert wurde.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die Anfangsdosis $\frac{1}{2}$ Tablette Nebivolol AL 5 mg (entspr. 2,5 mg Nebivolol) täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 1 Tablette Nebivolol AL 5 mg (entspr. 5 mg Nebivolol) erhöht werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Daher ist die Anwendung von Nebivolol AL 5 mg bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis $\frac{1}{2}$ Tablette Nebivolol AL 5 mg (entspr. 2,5 mg Nebivolol) täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 1 Tablette Nebivolol AL 5 mg (entspr. 5 mg Nebivolol) erhöht werden. In jedem Fall ist jedoch im Hinblick auf die begrenzten Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren besondere Vorsicht und eine engmaschige Überwachung dieser Patienten geboten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Bei Anwendung im Indikationsbereich chronische Herzinsuffizienz

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

Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akute Dekompensation in den vorangehenden 6 Wochen aufweisen. Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrungen in der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz verfügen.

Bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Therapie mit Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Antagonisten erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel während der letzten 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nebivolol stabil eingestellt worden sein.

Die initiale Dosistitration sollte gemäß folgendem Schema schrittweise in 1- bis 2-wöchigen Intervallen erfolgen und sich daran ausrichten, wie die Dosierung vom Patienten vertragen wird: einmal täglich 1,25 mg Nebivolol, die auf 1-mal täglich 2,5 mg Nebivolol, dann auf 1-mal täglich 5 mg und schließlich auf 1-mal täglich 10 mg erhöht werden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1-mal täglich 10 mg Nebivolol.

Sowohl die Einleitung der Behandlung als auch jede Dosiserhöhung sollten unter mindestens 2-stündiger Überwachung durch einen erfahrenen Arzt erfolgen, um zu gewährleisten, dass der klinische Zustand (insbesondere im Hinblick auf Blutdruck, Herzfrequenz, Erregungsleitungsstörungen und Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz) stabil bleibt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der empfohlenen Höchstdosis behandelt werden können. Falls erforderlich, kann eine bereits erreichte Dosis auch schrittweise reduziert und dann in geeigneter Form erneut eingestellt werden.

Während der Titrationsphase wird im Fall einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder einer Unverträglichkeit zunächst eine Reduktion der Nebivolol-Dosis oder, wenn nötig, ein sofortiges Absetzen des Präparates empfohlen (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 Langzeitbehandlung.

Die Behandlung mit Nebivolol sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Ist ein Absetzen der Behandlung erforderlich, sollte die Dosis schrittweise durch Halbieren in wöchentlichen Abständen reduziert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Auftitration bis zur maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (Serumkreatinin $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz sind begrenzt. Daher ist die Anwendung von Nebivolol AL bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, da die Auftitration bis zur maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tablette kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz oder Leberfunktionseinschränkung,
- akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden einer dekompensierten Herzinsuffizienz, die eine intravenöse positiv inotrope Therapie erfordern.

Außerdem ist Nebivolol wie auch andere Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten kontraindiziert bei:

- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich sinuatrialem Block,
- AV-Block 2. und 3. Grades (ohne Herzschrittmacher),
- Bronchospasmen und Asthma bronchiale in der Anamnese,
- unbehandeltem Phäochromozytom,
- metabolischer Azidose,
- Bradykardie (Herzfrequenz < 60 Schläge/min vor Beginn der Behandlung),
- Hypotonie (systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$),
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen.

Nebivolol AL 5 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch Abschnitt 4.8.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Betarezeptorenblocker:

Anästhesie

Die Fortführung der Beta-Blockade verringert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während der Narkoseeinleitung und der Intubation. Wird die Beta-Blockade in der präoperativen Phase unterbrochen, sollte der Betablocker mindestens 24 Stunden im Voraus abgesetzt werden. Besondere Vorsicht ist bei bestimmten Anästhetika mit kardiodepressiver Wirkung geboten. Vor vaginalen Reaktionen kann der Patient durch die intravenöse Gabe von Atropin geschützt werden.

Herz und Gefäße

Im Allgemeinen sollten Betarezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden, bevor deren Zustand stabilisiert ist.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit sollte die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker schrittweise, d.h. über einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen, beendet werden. Bei Bedarf sollte zeitgleich eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Betarezeptorenblocker können eine Bradykardie hervorrufen. Wenn der Ruhepuls unter 50–55 Schläge pro Minute abfällt und/oder der Patient Symptome bemerkt, die auf eine Bradykardie hindeuten, sollte die Dosis reduziert werden.

Betarezeptorenblocker sollten vorsichtig angewendet werden:

- bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (M. Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da es zu einer Verschlechterung dieser Erkrankungen kommen kann
- bei Patienten mit einem AV-Block 1. Grades, wegen der negativen Wirkung der Betarezeptorenblocker auf die Überleitungszeit
- bei Patienten mit einer Prinzmetal-Angina aufgrund der fehlenden Antagonisierung der durch Alpharezeptoren vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien: Betarezeptorenblocker können zu einer Zunahme von Häufigkeit und Dauer der Angina pectoris-Anfälle führen.

Die Kombination von Nebivolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Stoffwechsel und Hormonsystem

Nebivolol beeinflusst nicht den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Anzeichen 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).

Betarezeptorenblocker können tachykarde Symptome einer Hyperthyreose maskieren. Ein abruptes Absetzen kann zu einer Verstärkung der Symptome führen.

Atemwege

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten Betarezeptorenblocker vorsichtig angewendet werden, da die Konstriktion der Atemwege verstärkt werden kann.

Sonstige

Patienten mit Psoriasis in der Anamnese sollten Betarezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen.

Die Einleitung der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol erfordert eine regelmäßige Überwachung. Bezüglich der Dosierung und der Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Behandlung darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Sonstige Bestandteile

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

Nebivolol AL 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 nachfolgenden Arzneimittelwechselwirkungen gelten generell für Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten:

Kombinationen, die nicht empfohlen werden:

- Klasse-I-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon):
Die Wirkung auf die AV-Überleitungszeit kann potenziert, die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Calciumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazem-Typ:
Negative Wirkung auf die Kontraktilität und die AV-Überleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten, die mit Betarezeptorenblocker behandelt werden, kann eine ausgeprägte Hypotonie und eine AV-Blockierung auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

- Zentral wirkende Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin):

Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden Antihypertensiva kann durch die Verminderung des zentralen Sympathikotonus (Abnahme der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor Beendigung einer Behandlung mit Betarezeptorenblockern, erhöht die Gefahr einer „Rebound-Hypertonie“.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

- Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron):
Die Wirkung auf die AV-Überleitungszeit kann potenziert werden.
- Halogenierte Inhalationsanästhetika:
Die gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern und Anästhetika kann Reflextachykardien abschwächen und dadurch das Risiko für eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen einer Behandlung mit Betarezeptorenblockern ist grundsätzlich zu vermeiden. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Nebivolol einnimmt.
- Insulin und orale Antidiabetika:
Obwohl Nebivolol den Blutzucker nicht beeinflusst, kann die gleichzeitige Anwendung bestimmte Symptome einer Hypoglykämie maskieren (Palpitationen, Tachykardie). Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen könnte das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
- Baclofen, Amifostin:
Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva kann den Blutdruckabfall sehr wahrscheinlich verstärken. Daher sollte die Dosierung des Antihypertensivums entsprechend angepasst werden.

Kombinationen, die abzuwägen sind:

- Digitalisglykoside:
Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit führen. Klinische Studien mit Nebivolol erbrachten keinen Hinweis auf eine entsprechende Wechselwirkung. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin.
- Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin):
Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko für eine Hypotonie erhöhen; eine Erhöhung des Risikos für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.
- Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine):
Die gleichzeitige Anwendung kann die blutdrucksenkende Wirkung des Betarezeptorenblockers verstärken (additive Wirkung).

- Nicht-steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR): NSAR haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.
- Sympathomimetika: Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirkungen von Betarezeptorenblockern aufheben. 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 Isoenzym CYP2D6 am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin, zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol führen, was mit einem erhöhten Risiko für überschießende Bradykardien und weitere Nebenwirkungen einhergeht.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin erhöhte die Plasmaspiegel von Nebivolol, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Ranitidin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol.

Wird Nebivolol AL zu einer Mahlzeit und ein Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen, können beide Therapeutika zusammen verordnet werden.

Die Kombination von Nebivolol und Nidipin führte zu einer leichten Erhöhung der Plasmaspiegel beider Arzneimittel, ohne

dass sich hierdurch die klinische Wirkung änderte. 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 schädigende Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene haben können. Allgemein vermindern Betarezeptorenblocker die placentare Durchblutung, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Fruchttod, Fehlgeburten und vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und beim Neugeborenen können Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Wenn eine Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker erforderlich ist, sollten beta-selektive Rezeptorenblocker bevorzugt werden.

Nebivolol sollte nur dann in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Wenn die Behandlung mit Nebivolol für notwendig erachtet wird, müssen der utero-placentare Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Bei schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus ist eine alternative Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Mit Symptomen einer Hypoglykämie und Bradykardie ist in der Regel in den ersten 3 Lebenstagen zu rechnen.

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, treten, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, in die Muttermilch über. Daher wird das Stillen während der Behandlung mit Nebivolol nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol die psychomotorische Funktion nicht beeinflusst. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu bedenken, dass es zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden aufgrund der Unterschiede zwischen den zu Grunde liegenden Erkrankungen für Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz getrennt angegeben.

Hypertonie

Die beobachteten Nebenwirkungen, die meistens von leichter bis moderater Intensität sind, werden in der folgenden Tabelle, geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit, angegeben.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde ebenfalls im Zusammenhang mit einigen

Organklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, Überempfindlichkeit.
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume; Depression.		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien.		Synkope.	
Augenerkrankungen		Sehstörungen.		
Herzkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, Verzögerung der AV-Überleitung/AV-Block.		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens.		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe.	Bronchospasmus.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Durchfall.	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, erythematöser Hautausschlag.	Verschlechterung einer Psoriasis.	Urtikaria.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödeme.			

Nebivolol AL 5 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

Betarezeptorenblockern berichtet: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Phänomen, trockene Augen und okulo-mukokutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Chronische Herzinsuffizienz

Zu Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen Daten aus einer placebokontrollierten klinischen Studie vor, in der 1067 Patienten Nebivolol und 1061 Patienten ein Placebo einnahmen. In dieser Studie berichteten insgesamt 449 Nebivolol-Patienten (42,1%) gegenüber 334 Placebo-Patienten (31,5%) über Nebenwirkungen mit einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang. Die am häufigsten von den Nebivolol-Patienten angegebenen Nebenwirkungen waren Bradykardie und Schwindel, die bei jeweils ca. 11% der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betrugen ca. 2% bzw. 7%.

Die folgenden Häufigkeiten wurden für (zumindest potenziell arzneimittelbedingte) Nebenwirkungen angegeben, die als spezifisch bedeutsam 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 wurde von 2,1% der Nebivolol-Patienten und von 1,0% der Placebo-Patienten angegeben.
- Zu einer Arzneimittel-Unverträglichkeit kam es bei 1,6% der Nebivolol-Patienten verglichen mit 0,8% der Placebo-Patienten.
- Ein AV-Block 1. Grades trat bei 1,4% der Nebivolol-Patienten und bei 0,9% der Placebo-Patienten auf.
- Über Ödeme der unteren Extremitäten wurde von 1,0% der Nebivolol-Patienten und von 0,2% der Placebo-Patienten berichtet.

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 Überdosierungen von Nebivolol vor.

Symptome einer Intoxikation

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

Therapie einer Intoxikation

Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeit sollte der Patient auf einer Intensivstation engmaschig überwacht und behandelt werden. Der Blutzucker-Spiegel sollte kontrolliert werden. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt vorhandenen Wirkstoffresten kann durch eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und Laxantien verhindert werden. Eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock sind mit Plasma/Plasmaexpandern und bei Bedarf mit Katecholaminen zu behandeln. Die betablockierende Wirkung kann durch die langsame intravenöse Verabreichung von Isoprenalinhydrochlorid in einer Einleitungsdosis von ca. 5 µg/Minute oder Dobutamin in einer Einleitungsdosis von 2,5 µg/Minute antagonisiert werden, bis der erwünschte Effekt erreicht wird. In therapieresistenten Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Wenn diese Maßnahmen ebenfalls nicht zum Erfolg führen, ist die intravenöse Gabe von Glucagon in einer Dosis von 50–100 µg/kg zu erwägen. Bei Bedarf kann die Injektion innerhalb einer Stunde wiederholt werden, woran sich gegebenenfalls eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 70 µg/kg/h Glucagon anschließt. In Extremfällen einer therapieresistenten Bradykardie kann ein Schrittmacher gelegt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonist, selektiv.
ATC-Code: C07AB12

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

- Nebivolol ist ein kompetitiver und selektiver Betarezeptorenblocker; diese Wirkung wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/NO-Stoffwechselweg besitzt es schwache vasodilatierende Eigenschaften.

Einmalige und wiederholte Gaben von Nebivolol senken die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und unter Belastung, und zwar sowohl bei normotensiven Probanden als auch bei hypertensiven Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt während einer Langzeitbehandlung erhalten. In therapeutischen Dosen besitzt Nebivolol keine alpha-antagonistische Wirkung.

Sowohl während akuter als auch während chronischer Behandlung hypertensiver Patienten mit Nebivolol ist der systemische Gefäßwiderstand vermindert. Trotz einer Senkung der Herzfrequenz kann die Abnahme des Herz-Zeit-Volumens durch ein erhöhtes Schlagvolumen begrenzt werden. Die klinische Relevanz dieser im Vergleich zu anderen Beta₁-Rezeptorantagonisten er-

kennbaren hämodynamischen Wirkunterschiede wurde noch nicht vollständig aufgeklärt.

Bei hypertensiven Patienten steigert Nebivolol die NO-vermittelte Gefäßantwort auf Acetylcholin (ACh), die bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion vermindert ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie wurde Nebivolol an 2128 Patienten (≥70 Jahre; Altersmedian 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit oder ohne Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (mittlere LVEF: 36 ± 12,3%, mit folgender Verteilung: LVEF unter 35% bei 56% der Patienten, LVEF zwischen 35% und 45% bei 25% der Patienten und LVEF über 45% bei 19% der Patienten) untersucht; der Untersuchungszeitraum betrug im Mittel 20 Monate. In dieser Studie verlängerte Nebivolol, zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben, die Zeit bis zum Auftreten von Todesfällen oder Krankenhauseinweisungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (primärer Endpunkt der Wirksamkeit) signifikant: Die relative Risikoreduktion betrug 14% (absolute Reduktion: 4,2%). Diese Risikominderung trat nach 6 Behandlungsmonaten ein und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (Median der Behandlungsdauer: 18 Monate).

Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder linksventrikulärer Ejektionsfraktion der Studienteilnehmer. Der therapeutische Nutzen im Hinblick auf Todesfälle jeder Ursache erreichte im Vergleich zu Placebo nicht das statistische Signifikanzniveau (absolute Reduktion: 2,3%).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Senkung der Rate plötzlicher Todesfälle beobachtet (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*-Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol keine membranstabilisierende Wirkung besitzt.

Bei gesunden Freiwilligen hat Nebivolol keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Belastbarkeit oder die Ausdauer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beide Nebivolol-Enantiomere werden nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst; Nebivolol kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon gegeben werden.

Verteilung

Im Plasma werden beide Nebivolol-Enantiomere hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1% für SRRR-Nebivolol und 97,9% für RSSS-Nebivolol.

Biotransformation

Nebivolol wird in großem Umfang, z.T. zu aktiven Hydroxymetaboliten metabolisiert. Nebivolol wird über alyzyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und

Glucuronidierung metabolisiert; zusätzlich werden Glucuronide der Hydroxymetabolite gebildet. Der Metabolismus von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt bei schnellen Metabolisierern durchschnittlich 12% und ist annähernd 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. Unter Berücksichtigung der Summe von unverändertem Wirkstoff und aktiven Metaboliten differieren die maximalen Plasmakonzentrationen um den Faktor 1,3 bis 1,4.

Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierungsraten sollte die Dosierung von Nebivolol stets den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden: Langsame Metabolisierer benötigen daher unter Umständen niedrigere Dosen.

Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Durchschnitt 10 Stunden. Bei langsamen Metabolisierern sind sie 3- bis 5-mal so lang. Bei schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des RSSS-Enantiomers geringfügig höher als die des SRRR-Enantiomers. Bei langsamen Metabolisierern ist dieser Unterschied stärker ausgeprägt. Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Hydroxymetabolite beider Enantiomere durchschnittlich 24 Stunden und sind bei den langsamen Metabolisierern etwa zweimal so lang.

Steady-State-Plasmaspiegel werden bei den meisten Menschen (schnelle Metabolisierer) für Nebivolol innerhalb von 24 Stunden und für die Hydroxymetabolite innerhalb einiger Tage erreicht.

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

Elimination

Eine Woche nach der Verabreichung sind 38% der Dosis mit dem Urin und 48% mit den Faeces ausgeschieden. Die Urinausscheidung von unverändertem Nebivolol macht weniger als 0,5% der Dosis aus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 30
Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Crospovidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 30, 50 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

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

66096.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Juli 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

23. Juni 2010

10. Stand der Information

Februar 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin