FACHINFORMATION

Nebivolol - 1 A Pharma® 5 mg Tabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nebivolol - 1 A Pharma® 5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 5 mg Nebivolol äquivalent zu 5,45 mg Nebivololhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 134,9 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße oder nahezu weiße Tablette (snap tab), vierblättrige Kleeblattform auf einer Seite, konvex auf der anderen Seite, viereckige Form auf beiden Seiten. Durchmesser: 9 mm.
Die Tabletten können in gleiche Dosen 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 Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
a) 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 - 1 A Pharma 5 mg mit 12,5 - 25 mg Hydrochlorothiazid beobachtet.

Patienten mit Niereninsuffizienz:
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Falls erforderlich 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 bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Menschen:
Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Falls erforderlich 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:
Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol nicht nachgewiesen; daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

b) 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 akutes Versagen 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 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 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 unerwünschten Ereignissen 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 zu reduzieren oder es gegebenenfalls sofort abzusetzen (bei schwerer Hypotonie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

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

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 ≥ 250 µmol/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 bei diesen Patienten kontraindiziert.

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

Kinder und Jugendliche:
Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol nicht nachgewiesen; daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) mit oder ohne einer Mahlzeit 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, wie andere Beta-Blocker ist Nebivolol kontraindiziert bei
- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich sinoatrialer Block
- Herzblock 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 Abschnitt 4.8.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten generell 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 dekompensierter 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 - 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.
- bei Patienten mit einem HerzbBlock 1. Grades wegen der negativen Wirkung der Beta-Rezeptorenblocker auf die Überleitungszeit.
- bei 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 Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, mit Klasse-I-Antiarrhythmika sowie zentral wirkenden Antihypertensiva wird grundsätzlich nicht empfohlen, zu weiteren Informationen siehe Abschnitt 4.5.

Stoffwechsel- und endokrines System:
Nebivolol beeinflusst nicht den Glucosespiegel von Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Zeichen einer Hy-poglykämie (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-Rezeptorenblocker können bei Schilddrüsenüberfunktion Tachykardie-Symptome maskieren. Eine ab-rupte 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.
Die Einleitung einer Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol erfordert eine regelmäßige Überwachung. 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).

Nebivolol HEXAL enthält Lactose und Natrium
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Pa-tienten 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 generell für Betarezeptorenblocker.

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).

Kalziumantagonisten vom Verapamil/ Diltiazem-Typ:
Negative Wirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Vera-pamil bei Patienten, die mit Beta-Re-zeptorenblockern 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 Pa-tient Nebivolol erhält.

Insulin und orale Antidiabetika:
Obwohl Nebivolol nicht den Glucosespiegel beeinflusst, können bei gemeinsamer Gabe bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Palpitationen, Tachykardie) maskiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen könnte das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Baclofen (Antispasmodika), Amifostin (antineoplastisches Adjuvans):
Die gleichzeitige Verwendung mit Antihypertonika erhöht wahrscheinlich den Abfall des Blutdrucks, daher sollte die Dosierung des Antihypertonikums entsprechend angepasst werden.

<u>Bei gemeinsamer Anwendung ist zu berücksichtigen:</u>
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.

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

Antipsychotika, Antidepressiva (Trizyklika, 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-adrenergen 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 HerzbBlock).

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 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung während der Schwangerschaft
Nebivolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich schädlich auf eine Schwangerschaft und/oder den Föten/das Neugeborene auswirken können. Im Allgemeinen vermindern Beta-Adrenorezeptorblocker die Durchblutung der Plazenta, was mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abort oder vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Föten und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen auftreten (zum Beispiel Hypoglykämie und Bradykardie).
Wenn eine Therapie mit Beta-Adrenorezeptorblockern erforderlich ist, sind be-ta1-selektive Adrenorezeptorblocker vorzuziehen.

Nebivolol sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern dies nicht eindeutig erforderlich ist. Wird eine Behandlung mit Nebivolol als notwendig erachtet, sollten der uteroplazentare Blutfluss sowie das Wachstum des Föten überwacht werden. Bei schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Föten ist eine andere Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie oder Bradykardie sind generell innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Anwendung während der Stillzeit
Tierversuche haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel auch beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die meisten Betablocker, insbesondere lipophile Verbindungen wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, treten in die Muttermilch über, wenngleich in unterschiedlichem Maß. Daher wird das Stillen während einer Anwendung von Nebivolol nicht empfohlen.

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 - 1 A Pharma 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 Nebenwirkungen bei Hypertonie und dekompensierter Herzinsuffizienz sind - wegen Unterschieden bei den zugrunde liegenden Erkrankungen - separat aufgeführt.

Hypertonie
Die beobachteten Nebenwirkungen (meist leicht bis mäßig ausgeprägt) sind nachfolgend, geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit, aufgelistet:

ORGANSY-STEMKLASSE	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Sehr selten (≤ 1/10.000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depressionen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf-schmerzen, Schwindel, Parästhesien		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlangsamte AV-Überleitung/ AV-Block		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer Claudicatio intermittens)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, erythematöser Hautausschlag	Verschlimmerung 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-Rezeptorenblockern berichtet worden: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrung, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und oculomucocutane 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 Ne-benwirkungen mit einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang berichtet. Die am häufigsten von Nebivolol-Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Bradykardie und Schwindel, 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 zumindestens potentiell arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die als spezifisch relevant für die Behandlung der chronischen Herzinsuf-fizienz 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 traten bei 1,0 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,2 % der Placebo-Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 der Intoxikation:
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 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 sollten mit Plasma/Plasmaersatzmitteln und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Der Betablockierenden Wirkung kann durch lang-same intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegengewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von etwa 5 µg/min, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/min, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat.

In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung herbeiführt, kann die i.v. Gabe von 50 - 100 µg Glukagon/kg erwogen werden. Falls notwendig, sollte die Injektion innerhalb von einer Stunde wiederholt und anschließend - wenn notwendig - eine i.v. Infusion von 70 µg Glukagon/kg/h gegeben werden. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie könnte ein Schrittmacher eingesetzt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor- Antagonisten, selektive

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 Beta1-Rezeptorenblocker. Dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat sanfte 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 Belas-tung 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 an-steigt. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen Beta-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 Herz-insuffizienz, mit oder ohne verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (mittlere LVEF 36±12,3 %, mit der folgenden Verteilung: LVEF weniger als 35 % bei 56 % der Patienten, LVEF zwischen 35 % und 45 % bei 25 % der Patienten, LVEF mehr als 45 % bei 19 % der Patienten), über durchschnittlich
20 Monate, verlängerte Nebivolol, zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben, die Zeit bis zum Auftreten von Todesfällen oder Krankenhauseinweisungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (primärer Wirksamkeits-Endpunkt) signifikant. Die Senkung des relativen Risikos betrug 14 % (absolute Senkung: 4,2 %). Diese Risikosenkung zeigte sich nach 6 Monaten Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (mittlere Dauer:
18 Monate).

Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder 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 sympathikomimetische 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.

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 Do-sierung von Nebivolol immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten eingestellt werden: langsame Me-tabolisierer 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 Metabo-lisierer) 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 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 aus-geschieden. 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 und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose 5 cps
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

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 in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in einen Umkarton eingelegt.

Packungsgrößen: 30, 50, 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. Zulassungsnummer

67196.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

12. Dezember 2007 / 11.03.2014

10. Stand der Information

März 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig