Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nebivolol Lannacher 5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 143,48 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 6.1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit Schrägkanten und einer Kreuzbruchkerbe auf einer Seite. Die andere Seite ist eben.
Die Tablette kann 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 $\geq$ 70 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie
Erwachsene
Die übliche Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg) täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit.
Die Tabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.
Der blutdrucksenkende Effekt stellt sich nach 1- bis 2-wöchiger Behandlung ein. Gelegentlich wird der optimale Effekt erst nach 4 Wochen erreicht.

Kombination mit anderen Antihypertensiva

Beta-Rezeptorenblocker können allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt werden. Für Nebivolol Lannacher 5 mg wurde ein additiver Effekt nur in Kombination mit 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid nachgewiesen.

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 und Leberfunktionsstörungen liegen nur eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol Lannacher 5 mg bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten
Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich.
Erforderlichenfalls kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden. Im Hinblick auf die geringen Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren ist jedoch Vorsicht geboten und eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Kinder und Jugendliche
Nebivolol Lannacher 5 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von/nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Chronische Herzinsuffizienz (CHI)
Die Behandlung von stabiler chronischer Herzinsuffizienz muss mit einem stufenweisen Steigern der Dosis bis zum Erreichen der optimalen individuellen Erhaltungsdosis begonnen werden.
Die Patienten müssen eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akutes Herzversagen während der letzten sechs Wochen haben. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt Erfahrungen in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aufweist.

Bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Arzneimitteltherapie einschließlich Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Antagonisten erhalten, muss die Dosis dieser Arzneimittel während der letzten zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nebivolol stabilisiert sein.

Die initiale Dosissteigerung hat, basierend auf der Verträglichkeit durch den Patienten, in Intervallen von 1 bis 2 Wochen entsprechend den folgenden Schritten zu erfolgen:
1,25 mg Nebivolol einmal täglich steigern auf 2,5 mg und dann weiter auf 5 mg einmal täglichund schließlich 10 mg einmal täglich.
Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 10 mg Nebivolol.

Der Beginn der Therapie sowie jede Dosissteigerung muss unter Überwachung eines erfahrenen Arztes über einen Zeitraum von zumindest 2 Stunden erfolgen um sicherzustellen, dass der klinische Zustand (besonders im Hinblick auf Blutdruck, Herzfrequenz, Überleitungsstörungen, Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz) stabil bleibt.
Das Auftreten von Nebenwirkungen kann verhindern, dass alle Patienten mit der maximal empfohlenen Dosis behandelt werden. Wenn nötig kann die erreichte Dosis auch schrittweise reduziert und bei Bedarf wieder gesteigert werden.

Während der Titrierungsphase wird im Fall der Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder bei Unverträglichkeit empfohlen, zuerst die Dosis von Nebivolol zu reduzieren oder es unverzüglich

abzusetzen, wenn dies nötig ist (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 üblicherweise eine Langzeitbehandlung.

Es wird nicht empfohlen, die Behandlung mit Nebivolol abrupt zu beenden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen könnte. Wenn das Absetzen erforderlich ist, ist die Dosis stufenweise durch wöchentliches Halbieren zu reduzieren.
Die Tabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Es ist keine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz erforderlich, da das Steigern der Dosis bis zum Erreichen der maximal tolerierten Dosis individuell angepasst wird.
Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $\geq$ 2,83 mg/dl). Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Es gibt nur begrenzte Daten zu Patienten mit Leberinsuffizienz. Daher ist die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, da das Steigern der Dosis bis zum Erreichen der maximal tolerierten Dosis individuell angepasst wird.

Kinder und Jugendliche
Nebivolol Lannacher 5 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von/nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tablette ist mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser), unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen.
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer i.v. inotropen Therapie bedürfen.

Zusätzlich ist Nebivolol Lannacher 5 mg, wie andere Beta-Rezeptorenblocker, kontraindiziert bei:
- Sick Sinus-Syndrom, einschließlich sinuatrialer Block
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Bronchospasmen und Asthma bronchiale in der Anamnese
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 60/Minute vor Beginn der Therapie)
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)

- Schwere periphere Durchblutungsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Anästhesie
Die Aufrechterhaltung der Beta-Blockade verringert das Risiko für Rhythmusstörungen während der Einleitung und der Intubation. Wenn entschieden wird, die Beta-Blockade in Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff zu unterbrechen, ist Nebivolol zumindest 24 Stunden vorher abzusetzen. Vorsicht ist geboten bei bestimmten Anästhetika, die eine myokardiale Depression verursachen, wie z.B. Cyclopropan, Ether oder Trichlorethylen. Der Patient kann vor vagalen Reaktionen durch intravenöse Verabreichung von Atropin geschützt werden.

Kardiovaskulär
Im Allgemeinen ist Nebivolol bei Patienten mit unbehandelter chronischer Herzinsuffizienz (CHI) solange nicht einzusetzen, bis sich deren Zustand stabilisiert hat.
Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit hat die Beendigung der Therapie mit Nebivolol schrittweise, d.h. über 1 bis 2 Wochen, zu erfolgen. Falls erforderlich, ist gleichzeitig eine Ersatztherapie einzuleiten, um so eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Nebivolol kann eine Bradykardie auslösen: Falls der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schläge pro Minute sinkt und/oder der Patient Bradykardie-Symptome entwickelt, ist die Dosis zu reduzieren.
Nebivolol ist mit Vorsicht anzuwenden:
- Bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da Verschlechterungen dieser Erkrankungen eintreten könnten.
- Bei Patienten mit einem AV-Block 1. Grades, wegen des negativen Einflusses der Beta-Rezeptorenblocker auf die Überleitungszeit.
- Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina, da Beta-Rezeptorenblocker aufgrund ungehinderter Alpha-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien Anzahl und Dauer von Angina pectoris-Attacken erhöhen können.

Stoffwechsel/endokrines System
Nebivolol beeinflusst nicht die Glucosespiegel bei Diabetikern. Dennoch ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitation) verschleiert werden können.
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 abrupte Beendigung der Therapie kann diese Symptome verstärken.

Atemwege
Bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen sind Beta-Rezeptorenblocker mit Vorsicht anzuwenden, da die Bronchokonstriktion verstärkt werden kann.

Andere
Patienten mit Psoriasis in der Anamnese dürfen Nebivolol nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.

Nebivolol kann die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen.
Der Beginn der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol erfordert eine regelmäßige Überwachung. Bezüglich Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.
Die Beendigung der Behandlung darf nicht abrupt erfolgen, außer wenn dies klar indiziert ist. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

Eine Kombination von Nebivolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem- Typ mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden blutdrucksenkenden Arzneimitteln wird üblicherweise nicht empfohlen. Für Details siehe Abschnitt 4.5.

Athleten
Die Einnahme von Nebivolol Lannacher 5 mg kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für Beta-Rezeptorenblocker.

Nicht empfohlene Kombinationen:
Klasse-I-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon)
Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Erregungsleitungsdauer kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.

Calciumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazem-Typ
Es besteht ein ungünstiger Einfluss auf Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten mit Betablocker-Behandlung kann zu ausgeprägter Hypotonie und atrioventrikulärem Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

Zentral wirkende Antihypertonika (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin)
Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Herzinsuffizienz durch eine Reduktion des zentral-sympathischen Tonus (Reduktion der Herzfrequenz und der Auswurfleistung, Vasodilatation) verschlechtern. Das abrupte Absetzen, besonders vor der Beendigung der Betablocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen:
Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron)
Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Erregungsleitungsdauer kann potenziert werden.

Anästhetika – halogenierte Volatile
Bei gleichzeitiger Anwendung von Nebivolol und Anästhetika können Reflextachykardien abgeschwächt und das Risiko für Hypotonie erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Als allgemeine

Regel gilt, plötzliches Absetzen einer Betablocker-Behandlung zu vermeiden. Der Anästhesist ist darüber zu informieren, wenn der Patient Nebivolol erhält.

Insulin und orale Antidiabetika
Obwohl Nebivolol den Glucosespiegel nicht beeinflusst, kann die gleichzeitige Anwendung bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Palpitationen, Tachykardie) verschleiern. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen könnte das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Baclofen (Antispasmodikum), Amifostin (Antineoplastikum)
Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva führt wahrscheinlich zu einem verstärkten Abfall des Blutdrucks, daher muss die Dosierung der antihypertensiven Behandlung dementsprechend angepasst werden.

Zu überlegende Kombinationen:
Digitalisglykoside
Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Erregungsleitungsdauer verlängern. Klinische Studien mit Nebivolol ergaben keinen klinischen Hinweis auf diese Wechselwirkung. Nebivolol beeinflusst nicht die Kinetik von Digoxin.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin)
Gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie vergrößern, und ein gesteigertes Risiko einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine)
Die gleichzeitige Gabe kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol verstärken (additive Wirkung).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)
NSAR haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathomimetika
Die gleichzeitige Anwendung kann der Wirkung von Nebivolol entgegenwirken. Nebivolol kann zu ungehinderter alpha-adrenerger Wirksamkeit von Sympathomimetika mit sowohl alpha- als auch beta-adrenergen Wirkungen führen (Gefahr von Hypertonie, schwerer Bradykardie und Herzblock).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Da das CYP2D6-Isoenzym am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die dieses Enzym hemmen – insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin – zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol führen, was mit einem erhöhten Risiko für ausgeprägte Bradykardie und Nebenwirkungen einhergeht.

Die gleichzeitige Anwendung 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. Unter der Voraussetzung, dass Nebivolol zusammen mit einer Mahlzeit und ein Antacidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird, können beide Arzneimittel zusammen verordnet werden.

Die Kombination von Nebivolol mit Nicardipin erhöhte leicht die Plasmawerte beider Substanzen, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht.

Nebivolol hat keine Wirkung auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nebivolol hat pharmakologische Wirkungen, die schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben können. Im Allgemeinen reduzieren Beta-Rezeptorenblocker die Plazentadurchblutung; dies wurde mit einer Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abortus oder Frühgeburt in Zusammenhang gebracht. Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) können beim Fötus und Neugeborenen vorkommen. Wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern notwendig ist, sind $Beta_1$-selektive Rezeptorenblocker zu bevorzugen.

Nebivolol darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer es erscheint als unbedingt notwendig. Wenn die Behandlung mit Nebivolol als notwendig erachtet wird, müssen der uteroplazentale Blutfluss und das fötale Wachstum überwacht werden. Im Fall von schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus muss eine alternative Behandlung erwogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome wie Hypoglykämie und Bradykardie treten üblicherweise innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

Stillzeit

Im Tierversuch wird Nebivolol in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Die meisten Beta-Rezeptorenblocker, insbesondere lipophile Substanzen 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 zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol die psychomotorische Funktion nicht beeinflusst. Wenn Fahrzeuge gelenkt oder Maschinen bedient werden, ist zu bedenken, dass es gelegentlich zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind aufgrund der Unterschiede der zugrunde liegenden Erkrankungen getrennt für Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz angeführt.

Hypertonie

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Organsystem-Klasse	**Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)**	**Sehr selten (< 1/1.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Immunsystems				Angioödem, Überempfindlich-keit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesien		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörung		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlängerte AV-Überleitungs-zeit/AV-Block		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmen		
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Pruritus, erythematöser Ausschlag	Verschlechterung einer Psoriasis	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödeme			

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

Chronische Herzinsuffizienz

Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit CHI sind aus einer placebokontrollierten klinischen Studie verfügbar, an der 1.067 Patienten, die Nebivolol einnahmen, und 1.061 Patienten, die Placebo erhielten, teilgenommen haben. In dieser Studie berichteten in Summe 449 Nebivolol-Patienten (42,1%) über zumindest möglicherweise in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen im Vergleich zu 334 Patienten (31,5%) der Placebo-Gruppe.

Zu den am häufigsten genannten Nebenwirkungen gehörten Bradykardie und Schwindel, wobei beide bei etwa 11% der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betrugen etwa 2 bzw. 7%.

Das folgende Auftreten wurde bei Nebenwirkungen (zumindest möglicherweise mit der Einnahme von Nebivolol in Zusammenhang stehend), die als besonders relevant in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz angesehen werden, berichtet:

- Verschlechterung der Herzinsuffizienz trat bei 5,8% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 5,2% der Placebo-Patienten auf.
- Orthostatische Hypotonie wurde bei 2,1% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 1,0% der Placebo-Patienten berichtet.
- Arzneimittelunverträglichkeit trat bei 1,6% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,8% der Placebo-Patienten auf.
- Atrioventrikulärer Block ersten Grades trat bei 1,4% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,9% der Placebo-Patienten auf.
- Ödeme der unteren Gliedmaßen wurden bei 1,0% der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 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 Überdosierung mit Nebivolol vor.

Symptome

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

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion ist der Patient unter ständiger Beobachtung zu behalten und intensivmedizinisch zu behandeln. Die Blutglucose-Werte sind zu kontrollieren. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt befindlicher Wirksubstanz kann durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien verhindert werden. Künstliche Beatmung kann erforderlich werden. Bradykardie oder ein erhöhter Vagotonus sind durch Verabreichung von Atropin oder Methylatropin zu behandeln. Hypotonie und Schock sind mit Plasma/Plasma-Substituten und, wenn nötig, mit Katecholaminen zu behandeln. Der beta-blockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegengewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von etwa 5 µg/min,

oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/min, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung herbeiführt, kann die intravenöse Gabe von 50 bis 100 µg/kg Glucagon i.v. in Betracht gezogen werden. Falls notwendig, ist die Injektion innerhalb von 1 Stunde zu wiederholen und anschließend – wenn notwendig – eine i.v.-Infusion von 70 µg/kg/h Glucagon zu geben. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie kann die Anwendung eines Schrittmachers erforderlich werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Nebivolol ist ein Racemat 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-Rezeptorantagonist. Dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat milde vasodilatierende Eigenschaften, verursacht durch eine Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

Die einmalige und wiederholte Gabe von Nebivolol reduziert die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und Belastung, sowohl bei normotonen als auch bei hypertonen Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten.

In therapeutischen Dosen wirkt Nebivolol nicht als Alpha-adrenerger Antagonist.

Bei der Kurz- und Langzeittherapie mit Nebivolol bei Hypertoniepatienten wird der systemische Gefäßwiderstand herabgesetzt.
Trotz einer Reduktion der Herzfrequenz kann die Abnahme des kardialen Outputs während Ruhe und Belastung aufgrund des erhöhten Schlagvolumens begrenzt sein. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich mit andern $Beta_1$-Rezeptorenblockern ist noch nicht vollständig nachgewiesen.

Nebivolol steigert bei Hypertoniepatienten die durch Stickoxid vermittelte Gefäßreaktion auf Acetylcholin (ACh), die bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion reduziert ist.

In einer placebokontrollierten Studie zu Mortalität und Morbidität, die an 2.128 Patienten ≥ 70 Jahre (mittleres Alter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit oder ohne herabgesetzter linksventrikulärer Auswurfleistung durchgeführt wurde (mittlere LVAL: 36 ± 12,3%, mit folgender Verteilung: LVAL weniger als 35% bei 56% der Patienten, LVAL zwischen 35 und 45% bei 25% der Patienten und LVAL größer als 45% bei 19% der Patienten), verfolgt über eine mittlere Zeit von 20 Monaten, verlängerte Nebivolol an der Spitze der Standardtherapie signifikant die Zeit bis zum Auftreten von Tod oder Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen (primärer Endpunkt für die Wirksamkeit). Die relative Risikoreduktion betrug 14% (absolute Reduktion: 4,2%). Diese Risikoreduktion entwickelte sich nach 6 Behandlungsmonaten und blieb über die gesamte Dauer der Behandlung bestehen (mittlere Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder linksventrikulärer Auswurfleistung der

Studienpopulation. Die günstige Wirkung auf alle Todesfälle unterschiedlicher Ursache erreichte keine statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo (absolute Reduktion: 2,3%).

Es wurde ein Absinken der plötzlichen Todesfälle bei mit Nebivolol behandelten Patienten beobachtet (4,1% versus 6,6%, relative Reduktion von 38%).

Nicht-klinische *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Nebivolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweist.

Nicht-klinische *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen 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

Resorption
Nach oraler Verabreichung werden beide Nebivolol-Enantiomere rasch absorbiert. Die Absorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst; Nebivolol kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
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. Unter Berücksichtigung 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 ist die Dosierung von Nebivolol immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten einzustellen; langsame Metabolisierer können somit geringere Dosen benötigen.
Die Steady-State-Plasmaspiegel für Nebivolol werden bei den meisten Patienten (schnelle Metabolisierer) innerhalb von 24 Stunden, für die Hydroxymetaboliten nach einigen Tagen erreicht.
Die Plasmakonzentrationen sind zwischen 1 und 30 mg dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Nebivolol wird nicht durch das Alter beeinflusst.

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

Biotransformation
Nebivolol wird extensiv, zum Teil zu aktiven Hydroxy-Metaboliten, abgebaut. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierungen, N-Dealkylierung und Glucuronidierung metabolisiert; zusätzlich werden Glucuronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Die Metabolisierung von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung erfolgt auf Basis des CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus.

Elimination
Bei den schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Mittel 10 Stunden. Bei den langsamen Metabolisierern sind sie um das 3- bis 5-Fache 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 vergrößert. Bei den schnellen Metabolisierern beträgt die Eliminationshalbwertszeit der Hydroxymetaboliten für beide Enantiomere im Mittel 24 Stunden und ist bei den langsamen Metabolisierern ungefähr 2-mal so groß.
Eine Woche nach Verabreichung 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 und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Blisterpackungen (PVC/Aluminium-Blister) verpackt.

Packungsgrößen mit 30, 50, 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

Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.
Schlossplatz 1
8502 Lannach, Österreich

8. Zulassungsnummer

71626.00.00

9. Datum Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.02.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.03.2017

10. Stand der Information

März 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.