ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol 089PHARM 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid), 5 mg SRRR-Nebivolol (oder D-Nebivolol) und 5 mg RSSS-Nebivolol (oder L-Nebivolol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 244,3 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tablette mit vier abgeschrägten Kanten und beidseitiger Kreuzkerbe und mit etwa 11 mm Durchmesser; auf einer Seite der Tablette befindet sich auf jedem Viertel die Prägung „N“.

Die Tablette kann in gleiche Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Chronische Herzinsuffizienz (CHI)
Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Erwachsene
Die Dosis beträgt 5 mg (eine 5 mg Tablette, eine halbe 10 mg Tablette) täglich; sie sollte vorzugsweise immer zur selben Tageszeit eingenommen werden.
Der blutdrucksenkende Effekt wird nach 1 bis 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 mit 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid beobachtet.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Bei Bedarf 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 089PHARM bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Menschen
Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 5 mg gesteigert werden. In jedem Fall ist im Hinblick auf die noch eingeschränkten Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren Vorsicht geboten und eine engmaschige Überwachung dieser Patienten angezeigt.

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

Chronische Herzinsuffizienz (CHI)
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz muss mit einer schrittweisen Aufdosierung eingeleitet werden, bis die optimale individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist.

Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz aufweisen, ohne akute Dekompensation der Herzinsuffizienz während der letzten 6 Wochen. Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

Bei Patienten, die eine kardiovaskuläre Arzneimitteltherapie, einschließlich Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Antagonisten erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel während der letzten 2 Wochen stabil eingestellt sein, bevor die Behandlung mit Nebivolol 089PHARM 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 einmal täglich, 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 Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der höchsten empfohlenen Dosierung behandelt werden können. Falls erforderlich, kann eine bereits erreichte Dosis auch schrittweise wieder reduziert oder auch entsprechend wieder aufgenommen werden.

Bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Unverträglichkeit während der Titrationsphase wird empfohlen, zunächst die Dosis von Nebivolol 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 (Serumkreatinin > 250 µmol/l) vor. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Zu Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur eingeschränkt Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol 089PHARM bei diesen Patienten kontraindiziert.

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

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Tablette oder ihre Teile sollten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tabletten können zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberinsuffizienz oder Einschränkung der Leberfunktion.
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Wirkstoffen erfordern.

Zusätzlich ist Nebivolol 089PHARM, wie andere Beta-Blocker, 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-Adrenozeptor-Antagonisten.

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-Adrenozeptor-Antagonist mindestens 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-Adrenozeptor-Antagonisten 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-Adrenozeptor-Antagonisten schrittweise erfolgen, d. h. im Verlauf von 1 bis 2 Wochen. Bei Bedarf sollte gleichzeitig eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um so eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Beta-Adrenozeptor-Antagonisten können eine Bradykardie auslösen. Falls der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schlägen pro Minute sinkt und/oder der Patient Symptome entwickelt, die auf eine Bradykardie hindeuten, sollte die Dosis reduziert werden.

Beta-Adrenozeptor-Antagonisten 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 Herzblock 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-Adrenozeptor-Antagonisten 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 hat keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern. Dennoch ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) verschleiern 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 abrupte Beendigung der Therapie kann diese Symptome verstärken.

Atemwege

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

Andere

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

Beta-Adrenozeptor-Antagonisten 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. Zu weiteren Informationen siehe auch Abschnitt 4.2.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 Beta-Adrenozeptor-Antagonisten.

Die gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen:

Klasse-I-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert 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 Verapamil bei Patienten, die mit

Beta-Rezeptoren-Blockern 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.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist:

Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Reizleitungszeit kann sich potenzieren.

Halogenierte volatile Anästhetika: Der gleichzeitige Einsatz von beta-adrenergen Antagonisten und Anästhetika kann eine Reflextachykardie abschwächen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Generell sollte das plötzliche Absetzen einer Betablocker-Therapie vermieden werden. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn ein Patient mit Nebivolol 089PHARM behandelt wird.

Insulin und orale Antidiabetika: Auch wenn Nebivolol keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel hat, kann die gleichzeitige Anwendung bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) verschleiern. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen könnte das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Baclofen (Muskelrelaxans), Amifostin (antineoplastisches Adjuvans): Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva kann den Blutdruckabfall sehr wahrscheinlich verstärken. Daher sollte die Dosierung des Antihypertensivums entsprechend angepasst werden.

Kombinationen, die zu beachten sind:

Digitalisglykosid: Die gleichzeitige Gabe kann die atrioventrikuläre Reizleitungszeit verlängern. Klinische Studien mit Nebivolol haben keine klinischen Belege für eine Wechselwirkung geliefert. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin.

Calziumantagonisten vom Dihydropyridintyp (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin): Die gleichzeitige Gabe kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Außerdem kann ein erhöhtes Risiko für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (Trizyklika, Barbiturate und Phenothiazine), organische Nitrate sowie andere Antihypertensiva: Die gleichzeitige Gabe kann die hypotone Wirkung der Betablocker verstärken (additiver Effekt).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): Kein Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathikomimetika: Die gleichzeitige Gabe kann die Wirkung von beta-adrenergen Antagonisten kompensieren. Beta-adrenerge Antagonisten können zu ungehinderter alpha-adrenerger Aktivität von Sympathikomimetika mit alpha- und beta-adrenergen Effekten führen (Hypertonierisiko, schwere Bradykardie und Herzblock).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da das Isoenzym CYP2D6 am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann eine gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin, zu einem Anstieg der Plasmawerte von Nebivolol führen, was mit einem erhöhten Risiko für starke Bradykardie und anderen Nebenwirkungen verbunden ist.

Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin erhöht die Plasmawerte von Nebivolol, ohne die klinische Wirkung zu beeinflussen. Die gleichzeitige Einnahme von Ranitidin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Unter der Voraussetzung, dass Nebivolol 089PHARM zu den Mahlzeiten und ein Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird, können diese beiden Behandlungen zusammen verordnet werden.

Die Kombination von Nebivolol und Nicardipin erhöht geringfügig die Plasmawerte beider Arzneimittel, ohne die klinische Wirkung zu beeinflussen. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Nebivolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich negativ auf eine Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene auswirken können. Allgemein gilt, dass Beta-Adrenorezeptor-Blocker die Durchblutung der Plazenta vermindern, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt und vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämien und Bradykardien) auftreten. Wenn eine Therapie mit Beta-Adrenorezeptor-Blockern nötig ist, sollten Beta1-selektive Adrenorezeptor-Blocker bevorzugt werden.
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 und Bradykardie sind generell innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Stillzeit
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch übertritt. Es ist nicht bekannt, inwieweit dieses Arzneimittel auch in menschliche Muttermilch abgegeben 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.

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 Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol 089PHARM keinen Einfluss auf die psychomotorische Funktion hat.
Beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss damit gerechnet werden, dass gelegentlich Schwindel und Erschöpfung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden wegen der unterschiedlichen zugrunde liegenden Erkrankungen für Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz getrennt aufgelistet.

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

SYSTEMORGAN-KLASSE	Häufig *(≥ 1/100, < 1/10)*	Gelegentlich *(≥ 1/1 000, < 1/100)*	Sehr selten *(<1/10 000)*	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Paraesthesie		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlängerte AV-Überleitungszeit/AV-Block		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Erythematöser Hautausschlag	Psoriasis verschlimmert	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und	Müdigkeit, Ödem			

Beschwerden am Verabreichungsort				

Außerdem sind folgende Nebenwirkungen bei einigen beta-adrenergen Antagonisten berichtet worden: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheitszustände, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und okulo-mukokutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Chronische Herzinsuffizienz
Zu Nebenwirkungen bei CHI-Patienten liegen Daten aus einer placebo-kontrollierten klinischen Studie vor, in der 1 067 Patienten Nebivolol und 1 061 Patienten Placebo erhielten. In dieser Studie haben insgesamt 449 Nebivolol-Patienten (42,1 %) und 334 Placebo-Patienten (31,5 %) über Nebenwirkungen mit einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang berichtet. Die am häufigsten von Nebivolol-Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Bradykardie und Schwindelgefühl, die beide bei ungefähr 11 % der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betrugen ungefähr 2 % bzw. 7 %.

Die folgenden Häufigkeiten wurden berichtet für (zumindest potenziell arzneimittelbedingte) Nebenwirkungen, die als spezifisch relevant für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz angesehen werden:
- eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz trat bei 5,8 % der Nebivolol-Patienten und bei 5,2 % der Placebo-Patienten auf.
- eine orthostatische Hypotonie trat bei 2,1 % der Nebivolol-Patienten und bei 1,0 % der Placebo-Patienten auf.
- eine Arzneimittelunverträglichkeit trat bei 1,6 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,8 % der Placebo-Patienten auf.
- ein AV-Block 1. Grades trat bei 1,4 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,9 % der Placebo-Patienten auf.
- Ödeme in den Beinen trat bei 1,0 % der Nebivolol-Patienten und bei 0,2 % der Placebo-Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu einer Überdosierung von Nebivolol vor.

Symptome

Symptome einer Überdosierung von Betablockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akute Herzinsuffizienz.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung oder Überempfindlichkeitsreaktion, sollte der Patient engmaschig überwacht und auf einer Intensivstation behandelt werden. Die Glucose-Werte sollten kontrolliert werden. Die Resorption von Resten des Arzneimittels, die sich noch im Gastrointestinaltrakt befinden, kann durch eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle und Laxantien verhindert werden. Eventuell ist eine künstliche Beatmung notwendig. Bradykardie oder starke

Vagusreaktionen sollten mit der Gabe von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock können mit Plasma/Plasmaersatz und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Dem Betablockereffekt kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid mit einer Anfangsdosis von etwa 5 µg/Minute oder von Dobutamin mit einer Anfangsdosis von 2,5 µg/Minute entgegengewirkt werden, bis der erwünschte Effekt erreicht ist. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Sollte auch diese Kombination nicht den gewünschten Effekt haben, kann die intravenöse Verabreichung von Glukagon 50 bis 100 µg/kg erwogen werden. Falls erforderlich sollte die Injektion innerhalb einer Stunde wiederholt werden. Anschließend sollte – sofern notwendig - eine intravenöse Infusion mit Glukagon 70 µg/kg/h verabreicht werden. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie kann ein Schrittmacher eingeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptorantagonisten, selektiv, ATC-Code: C07AB12

Nebivolol ist ein Razemat 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 leichte vasodilatierende Eigenschaften durch eine Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

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

In therapeutischen Dosen zeigt Nebivolol keinen alpha-adrenergen Antagonismus.

Während der akuten Behandlung und einer Langzeitbehandlung von hypertensiven Patienten mit Nebivolol wird der systemische Gefäßwiderstand vermindert. Trotz einer Senkung der Herzfrequenz bleibt der Abfall der Herzleistung in Ruhe und bei Belastung begrenzt, da das Schlagvolumen ansteigt. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen Beta1-Rezeptorantagonisten ist noch nicht vollständig geklärt.

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

In einer placebo-kontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie, durchgeführt mit 2 128 Patienten ≥ 70 Jahren (medianes Alter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (mittlere LVEF 36 ± 12,3 %, mit der folgenden Verteilung: LVEF weniger als 35 % bei 56 % der Patienten, LVEF zwischen 35 % und 45 % bei 25 % der Patienten, LVEF mehr als 45 % bei 19 % der Patienten), über durchschnittlich 20 Monate, verlängerte Nebivolol, zusätzlich zu einer Standardtherapie gegeben, die Zeit bis zum Auftreten von Todesfällen oder Krankenhauseinweisungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (primärer Wirksamkeits-Endpunkt) signifikant: Die Senkung des relativen Risikos betrug 14 % (absolute Senkung: 4,2 %). Diese Risikosenkung zeigte sich nach 6 Monaten Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (mediane Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder Größe der

linksventrikulären Ejektionsfraktion der Studienteilnehmer. Der Nutzen bezüglich des Auftretens von Todesfällen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo war statistisch nicht signifikant (absolute Senkung: 2,3 %).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Verringerung des Auftretens von plötzlichen Todesfällen 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*-Experimente an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol in pharmakologischen Dosen keine membranstabilisierende Wirkung hat.

Bei gesunden Probanden hat Nebivolol keine signifikante Wirkung auf die maximale Belastungsfähigkeit oder die Ausdauer.

Vorhandene Daten aus präklinischen und klinischen Studien mit hypertensiven Patienten haben nicht gezeigt, dass Nebivolol nachteilige Auswirkungen auf die erektile Funktion hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nebivolol ist ein lipophiler, kardioselektiver Betablocker ohne ISA- oder membranstabilisierende Eigenschaften („L-Enantiomer“). Es hat auch eine durch Stickstoffoxid vermittelte vasodilatatorische Wirkung („D-Enantiomer“).

Resorption
Nach oraler Anwendung werden beide Nebivolol-Enantiomere rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst. Nebivolol kann unabhängig von oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Biotransformation
Nebivolol wird umfassend, zum Teil zu aktiven Hydroxymetaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert, zusätzlich werden Glukuronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Die Metabolisierung von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol beträgt im Durchschnitt 12 % bei schnellen Metabolisierern und ist nahezu vollständig bei langsamen Metabolisierern. Im *Steady state* und bei gleicher Dosierung ist die maximale Plasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsamen Metabolisierern etwa 23-mal höher als bei schnellen Metabolisierern. Bei Betrachtung der Summe aus unveränderter Substanz und aktiven Metaboliten beträgt die Differenz der maximalen Plasmakonzentrationen das 1,3- bis 1,4-fache. Aufgrund der Unterschiede bei den Metabolisierungsraten, sollte die Dosierung von Nebivolol 089PHARM immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten eingestellt werden: langsame Metabolisierer können somit geringere Dosen benötigen.

Zudem ist die Dosis für Patienten über 65 Jahre, Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Leberinsuffizienz anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei den schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Durchschnitt 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 Durchschnitt 24 Stunden und sind bei den langsamen Metabolisierern ungefähr zweimal so lang.

Steady-state-Plasmaspiegel für Nebivolol werden bei den meisten Patienten (schnelle Metabolisierer) innerhalb von 24 Stunden und für die Hydroxymetaboliten innerhalb weniger Tage erreicht.

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

Verteilung
Beide Enantiomere sind im Plasma überwiegend an Albumin gebunden.

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

Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 10,1 und 39,4 l/kg.

Elimination
Eine Woche nach der Anwendung sind 38 % der Dosis über den Urin und 48 % über die Faeces aus-geschieden. Die Ausscheidung von unverändertem Nebivolol über den Urin, beträgt weniger als 0,5 % der Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Unerwünschte Auswirkungen auf die Fertilität wurden nur bei hohen Dosen festgestellt, die die empfohlene Höchstdosis für den Menschen um ein Mehrfaches übersteigen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Polysorbat 80
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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

Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackungen in einem Umkarton.

Packungsgrößen:
50 oder 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

089PHARM GmbH
Terminalstraße Mitte 18
85356 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7010915.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.03.2024

10. STAND DER INFORMATION

17.10.2024