

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nebivolol Heumann 5 mg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 5,45 mg Nebivololhydrochlorid (entsprechend 5 mg Nebivolol).

Sonstiger Bestandteil:

143, 48 mg Lactose-Monohydrat/Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht beschichtete Tabletten mit abgeflachten Kanten, einer einseitigen Kreuzbruchkerbe sowie einer glatten Seite.

Die Tablette kann in vier gleiche Viertel geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essentiellen Hypertonie,
- als Ergänzung zu Standardtherapien für die Behandlung einer stabilen leichten bis mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Art der Anwendung

Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

##### Hypertonie

##### Erwachsene

Die tägliche Dosis ist eine Tablette (5 mg Nebivolol), die möglichst immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden sollte. Die Tabletten können zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach einer ein- bis zweiwöchigen Therapie ein. In einigen Fällen wird der optimale Effekt erst nach 4 Wochen erreicht.

##### Kombination mit anderen Antihypertensiva

Betablocker können alleine oder zusammen mit anderen Antihypertensiva eingenommen werden. Ein zusätzlich blutdrucksenkender Effekt wurde bisher nur beobachtet, wenn Nebivolol Heumann 5 mg zusammen mit 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid eingenommen wurde.

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg Nebivolol täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden.

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion liegen keine hinreichenden Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol Heumann 5 mg für diese Patientengruppe kontraindiziert.

##### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg Nebivolol

täglich. Bei Bedarf kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden. Aufgrund der beschränkten Erfahrungen mit Patienten über 75 Jahre ist Vorsicht geboten, und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

##### Kinder und Jugendliche

Nebivolol Heumann 5 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender/nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

##### Chronische Herzinsuffizienz

Die Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz muss mit einer langsamen Aufdosierung begonnen werden, bis die optimale Erhaltungsdosis für den einzelnen Patienten erreicht ist.

Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akutes Versagen in den letzten sechs Wochen aufweisen. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung auf dem Gebiet der chronischen Herzinsuffizienz haben.

Bei Patienten, die eine Herz-Kreislauf-Therapie mit Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Antagonisten erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel innerhalb der letzten zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nebivolol stabil sein.

Die erste Aufdosierung sollte in Intervallen von ein bis zwei Wochen je nach Patientenverträglichkeit in folgenden Schritten erfolgen:

1,25 mg Nebivolol einmal täglich werden auf 2,5 mg Nebivolol einmal täglich, dann auf 5 mg einmal täglich und schließlich auf 10 mg einmal täglich erhöht.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg Nebivolol einmal täglich.

Die Einleitung der Therapie und jede Dosissteigerung sollte unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes über mindestens zwei Stunden erfolgen, um sicherzustellen, dass der klinische Zustand (insbesondere in Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz, Reizleitungsstörungen und Anzeichen einer sich verschlimmernden Herzinsuffizienz) stabil bleibt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann verhindern, dass alle Patienten die empfohlene maximale Dosis erhalten. Falls notwendig, kann die einmal erreichte Dosis auch schrittweise wieder gesenkt und bei Bedarf wieder gesteigert werden.

Während der Titrationsphase ist es im Falle einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz oder einer Unverträglichkeit ratsam, zunächst die Nebivolol-Dosis zu reduzieren oder das Arzneimittel wenn nötig sofort abzusetzen (im Falle schwerer Hypotonie, sich verschlimmernder Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

Die Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist üblicherweise eine Langzeittherapie. Es ist nicht empfehlenswert, die Behandlung mit Nebivolol plötzlich zu beenden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Herzinsuffizienz führen kann. Wenn das Arzneimittel abgesetzt werden muss, sollte die Dosis durch wöchentliche Halbierung schrittweise gesenkt werden.

Die Tabletten können zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Aufdosierung bis zur maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin  $\geq 2,83$  mg/dl) liegen keine Erfahrungen vor. Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine hinreichenden Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten kontraindiziert.

##### Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Aufdosierung bis zur maximal verträglichen Dosis individuell vorgenommen wird.

##### Kinder und Jugendliche

Nebivolol Heumann 5 mg wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender/nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Leberinsuffizienz oder Einschränkung der Leberfunktion,
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Behandlung mit inotropen Wirkstoffen erfordert,
- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich sinoatrialem Block,
- AV-Block zweiten und dritten Grades,
- Bronchospasmus und Bronchialasthma in der Anamnese,
- Unbehandeltes Phäochromozytom,
- Metabolische Azidose,
- Bradykardie (Herzfrequenz zu Therapiebeginn  $< 60$  Schläge/Minute),
- Hypotonie (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg),
- Schwere periphere Kreislaufstörungen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Siehe auch Abschnitt 4.8.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für beta-adrenerge Antagonisten.

##### Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der Betablockade senkt das Risiko von Arrhythmien während der Induktion und Intubation. Wenn die Betablockade zur Operationsvorbereitung unterbrochen wird, sollte der beta-adrenerge Antagonist mindestens 24 Stunden vorher abgesetzt werden. Vorsicht ist geboten bei bestimmten Anästhetika wie Cyclopropan, Äther oder Trichlorethylen, die eine Myokarddepression auslösen. Der Patient kann durch die intravenöse Gabe von Atropin gegen Vagusreaktionen geschützt werden.

**Kardiovaskulär**

Generell sollten beta-adrenerge Antagonisten nicht bei Patienten mit unbehandelter chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden, solange ihr Zustand sich nicht stabilisiert hat.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung sollte die Behandlung mit einem Beta-blocker schrittweise abgesetzt werden, d. h. über ein bis zwei Wochen. Bei Bedarf muss gleichzeitig eine Ersatztherapie begonnen werden, um eine Verschlimmerung einer Angina Pectoris zu verhindern.

Beta-adrenerge Antagonisten können Bradykardie verursachen: Wenn der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schläge/Minute sinkt und/oder der Patient Symptome zeigt, die auf eine Bradykardie hindeuten, sollte die Dosis reduziert werden.

Beta-adrenerge Antagonisten müssen mit Vorsicht eingesetzt werden:

- bei Patienten mit peripheren Kreislaufstörungen (primäres und sekundäres Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da eine Verschlimmerung dieses Zustands eintreten kann;
- bei Patienten mit einem Herzblock ersten Grades, da beta-adrenerge Antagonisten einen negativen Einfluss auf die Leitungszeit haben;
- bei Patienten mit Prinzmetal-Angina aufgrund ungehinderter Alpha-rezeptor-vermittelter koronarer Vasokonstriktion: Beta-adrenerge Antagonisten können Anzahl und Dauer der Anginaattacken erhöhen.

**Metabolisch/endokrinologisch**

Nebivolol hat keinen Einfluss auf den Glucosespiegel von Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte hypoglykämische Symptome (Tachykardie, Palpitationen) maskieren kann.

Bei Schilddrüsenüberfunktion können beta-adrenerge Antagonisten Tachykardie-Symptome maskieren. Eine abrupte Absetzung kann die Symptome verstärken.

**Atemwege**

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung sollten beta-adrenerge Antagonisten mit Vorsicht eingesetzt werden, da Atemwegsverengungen verstärkt werden können.

**Weiteres**

Patienten mit Psoriasis-Anamnese sollten beta-adrenerge Antagonisten nur nach sorgfältiger Überlegung einnehmen.

Beta-adrenerge Antagonisten können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen verstärken.

Zu Beginn der Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich. Zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Absetzung des Arzneimittels sollte, außer bei eindeutiger Indikationsstellung, nicht abrupt erfolgen. Für weitere Informationen hierzu siehe Abschnitt 4.2.

Die Kombination von Nebivolol mit Kalziumkanalantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp, mit Antiarrhythmika der Klasse I

und mit zentral wirksamen Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen; Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5.

**Lactose**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nebivolol Heumann 5 mg nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen****Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen****Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Die folgenden Wechselwirkungen gelten für beta-adrenerge Antagonisten im Allgemeinen.

**Nicht empfohlene Kombinationen**

Antiarrhythmika der Klasse I (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Reizleitungszeit kann potenziert und der negative inotrope Effekt verstärkt werden.

Kalziumkanalantagonisten vom Verapamil-/Diltiazemtyp: Negativer Einfluss auf Kontraktilität und atrioventrikuläre Reizleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu einem starken Blutdruckabfall und einem atrioventrikulären Block führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyl dopa, Rilmenidin): Bei gleichzeitiger Gabe von zentral wirksamen Antihypertensiva kann sich eine Herzinsuffizienz durch Senkung des zentralen Sympathikus-Tonus verschlimmern (Reduzierung der Herzfrequenz und der Herzleistung, Vasodilatation).

Das abrupte Absetzen des Arzneimittels kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen, insbesondere, wenn es vor dem Absetzen des Betablockers erfolgt.

**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 behandelt wird.

Insulin und orale Antidiabetika: Obwohl Nebivolol keinen Einfluss auf den Glucosespiegel hat, können bei gleichzeitigem Einsatz bestimmte hypoglykämische Symptome (Palpitationen, Tachykardie) maskiert werden.

**Kombinationen, die in Erwägung gezogen werden können**

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.

Kalziumantagonisten 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 (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine): 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 andere 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 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 hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit****Anwendung während der Schwangerschaft**

Nebivolol hat pharmakologische Eigenschaften, die nachteilige Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fetus oder das Neugeborene haben können. Im Allgemeinen verringern Betablocker die Durchblutung der Plazenta. Dies wurde mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Absterben, Frühgeburt oder vorzeitigem Einsetzen der Wehen in Verbindung gebracht. Darüber hinaus können beim Feten und Neugeborenen Nebenwirkungen (Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Falls die Anwendung eines Betablockers erforder-

derlich ist, sollte bevorzugt ein beta<sub>1</sub>-selektiver Betablocker eingesetzt werden. Nebivolol sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Falls die Anwendung von Nebivolol für erforderlich erachtet wird, sollte der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fetus überwacht werden. Falls nachteilige Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus auftreten, sollte eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Neugeborene sollte engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie müssen im Allgemeinen in den ersten 3 Tagen erwartet werden.

#### Anwendung während der 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 Präparate wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, gehen – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß – in die Muttermilch über. Es wird deshalb empfohlen, während der Einnahme von Nebivolol nicht zu stillen.

#### 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 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.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgenden Systemorganklassen geordnet:

Siehe Tabelle

#### 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 Glucosewerte sollten kontrolliert werden. Die Absorption 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 entgegen gewirkt 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 50–100 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-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv  
ATC-Code: C07 AB 12.

Nebivolol ist ein Racemat aus zwei Enantiomeren, SRRR-Nebivolol (oder d-Nebivolol)

SYSTEMORGAN-KLASSE	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Sehr selten ( < 1/10.000), einschl. Einzelfälle
Psychiatrische Erkrankungen			Alpträume, Depressionen	Halluzinationen, Psychosen, Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie		Ohnmachtsanfälle
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Augentrockenheit	
Herzkrankungen	Bradykardie <sup>1</sup>	Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz <sup>1</sup> , atrioventrikulärer Block ersten Grades <sup>1</sup>	Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlangsamte AV-Überleitung/atrio-ventrikulärer Block	
Gefäßerkrankungen		lagebedingte Hypotonie	Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens	Raynaud-Phänomen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ödem <sup>1</sup>	Pruritus, Erythem	Angioneurotisches Ödem, verstärkte Schuppenflechte, sklerosierende Peritonitis vom Practolol-Typ
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwindel <sup>1</sup>	Müdigkeit, Ödem, Arzneimittelunverträglichkeit <sup>1</sup>		Kalte/zyanotische Extremitäten

<sup>1</sup> Chronische Herzinsuffizienz

Aus einer placebokontrollierten klinischen Studie liegen Daten über Nebenwirkungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor. In der Studie nahmen 1.067 Patienten Nebivolol ein, und 1.061 Patienten nahmen ein Placebo ein. In dieser Studie berichteten insgesamt 449 Nebivolol-Patienten (42,1 %) über zumindest möglicherweise in kausalem Zusammenhang stehende Nebenwirkungen; bei den Placebo-Patienten waren es 334 Patienten (31,5 %).

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 schwach vasodilatierende Eigenschaften aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

Einzel- und Mehrfachdosen von Nebivolol senken die Herzfrequenz sowie den Blutdruck in Ruhe, und bei Belastung sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten.

In therapeutischen Dosen besitzt Nebivolol keine alpha-adrenerg antagonistische Wirkung.

Bei akuter und langfristiger Nebivolol-Behandlung von hypertensiven Patienten ist der systemische Gefäßwiderstand herabgesetzt. Trotz verminderter Herzfrequenz kann eine Verringerung der Herzleistung in Ruhe, und bei Belastung wegen eines erhöhten Schlagvolumens begrenzt sein. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen beta<sub>1</sub>-Blockern ist noch nicht vollständig geklärt.

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

*In-vitro*- und *In-vivo*-Versuche an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität aufweist.

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-/Morbiditäts-Studie an 2.128 Patienten  $t \geq 70$  Jahre (Durchschnittsalter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit oder ohne eingeschränkte linksventrikulärer Auswurfraction (durchschnittliche LVEF:  $36 \pm 12,3\%$  mit folgender Verteilung: LVEF unter 35 % bei 56 % der Patienten, LVEF zwischen 35 % und 45 % bei 25 % der Patienten und LVEF über 45 % bei 19 % der Patienten), die durchschnittlich 20 Monate beobachtet wurden, verlängerte Nebivolol, zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, signifikant die Dauer bis zum Todesfall bzw. den Krankenhausaufenthalt aufgrund von kardiovaskulären Gründen (primärer Wirksamkeitsempunkt) mit einer relativen Risikoreduktion von 14 % (absolute Reduktion: 4,2 %). Diese Risikoreduktion entwickelte sich nach sechsmonatiger Behandlung und blieb über die gesamte Behandlungsdauer erhalten (durchschnittliche Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig von Alter, Geschlecht oder linksventrikulärer Auswurfraction der Studienteilnehmer. Der Nutzen in Bezug auf die Mortalität aus beliebigen Gründen erreichte keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo (absolute Reduktion: 2,3 %).

Bei den mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Verringerung des plötzlichen Herztods beobachtet (4,1 % vs. 6,6 %, relative Reduktion 38 %).

*In-vitro*- und *In-vivo*-Versuche an Tieren zeigten, dass Nebivolol in pharmakologischen Dosen keine membranstabilisierende Wirkung aufweist.

Bei gesunden Freiwilligen hatte Nebivolol keine signifikante Auswirkung auf die maximale Belastungskapazität oder die Ausdauer.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beide Nebivolol-Enantiomere werden nach der Einnahme schnell absorbiert. Die Absorption von Nebivolol wird nicht durch Nahrungsmittel beeinflusst; Nebivolol kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nebivolol wird umfassend metabolisiert, teilweise in aktive Hydroxy-Metaboliten. Nebivolol wird über eine alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert; zusätzlich bilden sich Glukuronide der Hydroxy-Metaboliten. Der Metabolismus von Nebivolol über eine aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol liegt bei durchschnittlich 12 % bei schnellen Metabolisierern und ist bei langsamen Metabolisierern praktisch vollständig. Im Gleichgewichtszustand (Steady state) und bei gleicher Dosierung liegt die Spitzenplasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsamen Metabolisierern etwa 23-mal höher als bei schnellen Metabolisierern. Bei Berücksichtigung von unveränderter Substanz plus aktive Metaboliten beträgt die Differenz der Spitzenplasmakonzentrationen das 1,3- bis 1,4-fache. Aufgrund der Schwankungen in der Metabolisierungsrate muss die Nebivolol-Dosis immer an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden: Langsame Metabolisierer benötigen somit eine geringere Dosis.

Bei schnellen Metabolisierern liegen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere bei durchschnittlich 10 Stunden. Bei langsamen Metabolisierern sind sie 3- bis 5-mal länger. Bei schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des RSSS-Enantiomers etwas höher als die des SRRR-Enantiomers. Bei langsamen Metabolisierern ist die Differenz größer. Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Hydroxy-Metaboliten beider Enantiomere im Durchschnitt 24 Stunden; bei langsamen Metabolisierern sind sie etwa doppelt so lang.

Die meisten Probanden (schnelle Metabolisierer) erreichen die Steady-state-Plasmaspiegel für Nebivolol innerhalb von 24 Stunden, und die der Hydroxy-Metaboliten innerhalb weniger Tage.

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

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

Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1 % für SRRR-Nebivolol und 97,9 % für RSSS-Nebivolol. Eine Woche nach der Einnahme sind 38 % der Dosis über den Urin, und

48 % über die Faeces ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Nebivolol liegt unter 0,5 % der Dosis.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Gentoxizität 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 (Ph. Eur.) [pflanzlich].

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen: 30 N1, 50 N2 und 100 N3 Tabletten.

Klinikpackungen: 500 (10 x 50) Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassungen

### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50 • 90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

## 8. Zulassungsnummern

67523.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

19.02.2008

## 10. Stand der Information

04/2010

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin