

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol-Actavis 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 192,4 mg Lactose-Monohydrat/Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße, konvexe Tabletten, 9 mm im Durchmesser, mit Kreuzbruchkerbe und mit der Prägung „N 5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Chronische Herzinsuffizienz

Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahre.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme der Tabletten kann zu oder zwischen den Mahlzeiten erfolgen.

Hypertonie

Erwachsene

Die Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg) täglich und sollte vorzugsweise immer zur selben Tageszeit eingenommen werden. Die Einnahme kann zu den Mahlzeiten erfolgen.

Die blutdrucksenkende Wirkung 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 angewendet werden. Eine zusätzliche antihypertensive Wirkung wurde bisher nur bei Kombination von Nebivolol mit 12,5 – 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 erhöht werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit Leberinsuffizienz oder eingeschränkter Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol-Actavis bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahre beträgt die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Bei Bedarf, kann die tägliche Dosis auf 5 mg erhöht werden. Angesichts der eingeschränkten Erfahrungen sollte das Arzneimittel bei Patienten über 75 Jahre mit Vorsicht eingesetzt und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Chronische Herzinsuffizienz

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

Die Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz aufweisen, ohne akutes Versagen während der letzten 6 Wochen. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz haben.

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 in den vergangenen zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nebivolol stabil eingestellt sein.

Die anfängliche Dosistitration sollte schrittweise in Intervallen von ein bis zwei Wochen entsprechend der Verträglichkeit des Patienten durchgeführt werden:

1,25 mg Nebivolol wird zunächst auf 2,5 mg Nebivolol einmal täglich gesteigert, dann auf 5 mg einmal täglich und dann auf 10 mg einmal täglich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 10 mg Nebivolol einmal täglich.

Während der Einleitung der Therapie und der einzelnen Dosissteigerungen sollte der Patient über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden von einem erfahrenen Arzt überwacht werden, um sicherzustellen, dass der klinische Zustand stabil bleibt (insbesondere hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz, Erregungsleitungsstörungen, Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz).

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der höchsten empfohlenen Dosis behandelt werden können. Falls erforderlich, kann die erreichte Dosis schrittweise reduziert und bei Bedarf auch wieder erhöht werden.

Bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Unverträglichkeit im Verlauf der Titrationsphase, wird empfohlen, zunächst die Dosis von Nebivolol zu reduzieren oder, falls erforderlich, das Präparat 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. Falls ein Absetzen notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise wöchentlich halbiert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Dosistitration auf die maximal verträgliche Dosis individuell erfolgt. Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin ≥ 250 $\mu\text{mol/l}$) vor. Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Das Datenmaterial zu Patienten mit Leberinsuffizienz ist begrenzt. Daher ist die Anwendung von Nebivolol-Actavis bei diesen Patienten kontraindiziert.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da die Dosistitration auf die maximal verträgliche Dosis individuell erfolgt.

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leberinsuffizienz oder eingeschränkte Leberfunktion.
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Therapie mit inotropen Arzneimitteln erforderlich machen.

Darüber hinaus ist Nebivolol-Actavis – wie andere beta-blockierende Wirkstoffe – kontraindiziert bei:

- Sick-Sinus-Syndrom, einschließlich SA-Block.
- AV-Block 2. und 3. Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Bronchospasmen und Bronchialasthma in der Anamnese.

Nebivolol-Actavis 5 mg Tabletten

- unbehandeltem Phäochromozytom.
- Metabolische Azidose.
- Bradykardie (Herzfrequenz < 60 Schläge/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 „Nebenwirkungen“.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Beta-Rezeptorenblocker.

Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der Betablockade verringert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während der Einleitung und der Intubation. Wenn die Betablockade in der Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff unterbrochen wird, sollte der Beta-Rezeptorenblocker mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff 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 sollten Beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Stauungsinsuffizienz solange nicht eingesetzt werden, bis sich deren Zustand stabilisiert hat.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit sollte die Beendigung der Therapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker schrittweise erfolgen, d.h. über einen Zeitraum 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: wenn der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schläge/Minute sinkt und/oder der Patient Symptome entwickelt, die auf eine Bradykardie hinweisen, 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 auftreten können;
- Patienten mit AV-Block 1. Grades wegen der negativen Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf die Überleitungszeit;
- Patienten mit Prinzmetal-Angina aufgrund ungehinderter Alpha-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: Beta-Rezeptorenblocker können Häufigkeit und Dauer der Angina-pectoris-Attacken erhöhen.

Die Kombination von Nebivolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, mit Klasse I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Antihypertonika wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Näheres siehe Abschnitt 4.5.

Stoffwechsel- und endokrines System

Nebivolol hat keinen Einfluss auf den Glucosespiegel von Diabetikern. Trotzdem ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Zeichen einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) maskieren kann.

Bei einer Schilddrüsenüberfunktion können Beta-Rezeptorenblocker tachykarde Symptome maskieren. Eine abrupte Beendigung der Therapie kann diese Symptome verstärken.

Atemwege

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten Beta-Rezeptorenblocker mit Vorsicht eingesetzt werden, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Anderer

Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden. Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen erhöhen und anaphylaktische Reaktionen verstärken.

Beta-Rezeptorenblocker können zu einer Verringerung des Tränenflusses führen (zur Information für Träger von Kontaktlinsen).

Zu Beginn der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten erforderlich. Zu Dosierung und Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Behandlung sollte ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden. Nähere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für Beta-Rezeptorenblocker.

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 und die negativ inotrope

Wirkung kann verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazem-Typ: Negative Wirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten unter Behandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker kann zu starker Hypotonie und AV-Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

Zentral wirkende Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin): Die gleichzeitige Gabe zentral wirkender Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, durch eine Senkung des zentralen Sympathikotonus (Abnahme der Herzfrequenz und der Auswurfleistung, Vasodilatation) führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor Beendigung der Therapie mit einem Beta-Rezeptorenblocker, kann das Risiko eines „Rebound-Hochdrucks“ erhöhen.

Eine gemeinsame Anwendung erfordert besondere Vorsicht:

Klasse III-Antiarrhythmika (Amiodaron): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.

Halogenierte flüchtige Anästhetika: Die gleichzeitige Gabe von Beta-Rezeptorenblockern und Anästhetika kann Reflextachykardien abschwächen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Das plötzliche Absetzen einer Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern sollte grundsätzlich vermieden werden. Der Anästhesist muss über die Behandlung mit Nebivolol informiert werden.

Insulin und orale Antidiabetika: Obwohl Nebivolol den Glucosespiegel nicht beeinflusst, können bei gemeinsamer Gabe bestimmte Zeichen einer Hypoglykämie maskiert werden (Palpitationen, Tachykardie).

Baclofen (Myotonolytikum), Amifostin (zur antineoplastischen Behandlung): Die gleichzeitige Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln führt wahrscheinlich zu einem Blutdruckabfall; die Dosis des blutdrucksenkenden Arzneimittels sollte daher entsprechend angepasst werden.

Bei gemeinsamer Anwendung ist zu berücksichtigen:

Digitalisglykoside: Bei gleichzeitiger Gabe kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert werden. Klinische Studien mit Nebivolol zeigten keinen klinischen Nachweis einer Wechselwirkung. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin.

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin): Die gleichzeitige Gabe kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen. Das Risiko einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären



ren Pumpleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (tricyclische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine), organische Nitrate und andere Antihypertensiva: Die gleichzeitige Gabe kann die blutdrucksenkende Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern verstärken (additive Wirkung).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR): Haben keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

Sympathomimetika: Die gleichzeitige Gabe kann der Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern entgegenwirken. Beta-Rezeptorenblocker können zu einer ungehinderten alpha-adrenergen Wirkung von Sympathomimetika, die sowohl alpha- als auch beta-adrenerg wirken, führen (Risiko von Bluthochdruck, schwerer Bradykardie und Herzblock).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:

Da das CYP2D6-Isoenzym am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Gabe von Stoffen, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Bupropion, Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin, Chinidin, Chloroquin, Levomepromazin und Terbinafin, zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol und damit zu einem erhöhten Risiko von übermäßiger Bradykardie und von Nebenwirkungen führen.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin erhöhte die Plasmaspiegel von Nebivolol, ohne jedoch die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Ranitidin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Beide Substanzen können gleichzeitig verschrieben werden, wenn Nebivolol-Actavis zu den Mahlzeiten und das Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen wird.

Die Kombination von Nebivolol und Nocardipin 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 hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nebivolol hat pharmakologische Wirkungen, die sich negativ auf eine Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene auswirken können.

Im Allgemeinen vermindern Beta-Rezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehlgeburt oder vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und beim Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen (z. B.

Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Beta-Rezeptorenblocker erforderlich ist, so sind β_1 -selektive Beta-Rezeptorenblocker zu bevorzugen.

Nebivolol sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Wenn eine Therapie mit Nebivolol für notwendig gehalten wird, so müssen die utero-plazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei schädlicher Wirkung auf die Schwangerschaft oder den Fetus sollten alternative Behandlungen erwogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind in der Regel in den ersten 3 Tagen zu erwarten.

Stillzeit

Tierversuche haben gezeigt, dass Nebivolol mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob diese Substanz auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die meisten Beta-Rezeptorenblocker, insbesondere lipophile Substanzen wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten gehen in die Muttermilch über, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Deshalb wird das Stillen während der Behandlung mit Nebivolol nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass Nebivolol die psychomotorische Funktion nicht beeinflusst. Beim Führen eines Fahrzeugs bzw. beim Bedienen von Maschinen muss berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen bei Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz sind – wegen Unterschieden bei den zugrunde liegenden Erkrankungen – separat aufgelistet.

Hypertonie:

Die beobachteten Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen leichter bis mäßiger Art waren, sind im Folgenden geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit aufgelistet:

Siehe Tabelle 1.

Außerdem sind folgende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einigen Beta-Rezeptorenblockern be-

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume, Depressionen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Herzkrankungen		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, Diarrhö	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, erythematöser Hautausschlag	Verschlimmerung der Psoriasis	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödeme			

Nebivolol-Actavis 5 mg Tabletten



richtet worden: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und oculo-mucocutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Chronische Herzinsuffizienz

Zu Nebenwirkungen bei chronischer Herzinsuffizienz liegen Daten aus einer placebokontrollierten 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 Schwindel, die beide bei ungefähr 11 % der Patienten auftraten. Die entsprechenden Häufigkeiten bei den Placebo-Patienten betragen ungefähr 2 % bzw. 7 %.

Die folgenden Häufigkeiten wurden berichtet für (zumindest potentiell 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 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

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

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte der Patient engmaschig beobachtet und intensivmedizinisch behandelt werden. Die Blutglukosespiegel sollten kontrolliert werden.

Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt befindlichem Wirkstoff kann durch Magenspülung und durch Gabe von Aktivkohle und Laxanzien verhindert werden. Eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Bradykardie oder ein erhöhter Vagustonus sollten durch Gabe von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock sollten mit Plasma/Plasmaersatzmitteln und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Der beta-blockierende Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegengewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von etwa 5 µg/Minute oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/Minute, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung zeigt, kann die intravenöse Gabe von 50 – 100 µg/kg Glucagon erwogen werden. Falls erforderlich, sollte die Injektion innerhalb von einer Stunde wiederholt und anschließend – wenn notwendig – eine intravenöse Infusion von 70 µg/kg/ Stunde Glucagon 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, 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-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 Belastung 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 ansteigt. Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich zu anderen Beta-Rezeptorenblockern ist noch nicht vollständig geklärt.

Bei hypertensiven Patienten erhöht Nebivolol das NO-vermittelte vaskuläre Ansprechen auf Acetylcholin (ACh), das bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion vermindert ist.

In einer placebokontrollierten Mortalitäts-Morbiditäts-Studie, durchgeführt an 2.128 Patienten \geq 70 Jahre (mittleres Alter: 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (mittlere LVEF $36 \pm 12,3$ %, 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 Krankenhaus-einweisungen 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 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 gefunden (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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nebivolol wird umfassend, zum Teil zu aktiven Hydroxymetaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuro-

nidierung 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 1,4fache. Aufgrund der Unterschiede bei den Metabolisierungsraten sollte die Dosierung von Nebivolol immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten eingestellt werden: langsame Metabolisierer 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 Metabolisierer) 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 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

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Macrogol 6000
Lactose-Monohydrat

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

Aluminium (beschichtete)-PVC/PE/PVDC-Blisterpackung mit 10 bzw. 15 Tabletten.

Packungsgrößen:

30 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjörður
Island

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

68238.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. August 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig