

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 145,0 mg Lactose-Monohydrat / Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße, flach-bikonvexe, unbeschichtete Tabletten, auf der Seite mit der Bruchkerbe sind rechts und links der Kerbe ‚N‘ und ‚L‘ eingeprägt, auf der anderen Seite ist die Tablette glatt.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypertonie

Therapie der essentiellen Hypertonie

#### Chronische Herzinsuffizienz

Therapie der stabilen, leichten oder mäßigen, chronischen Herzinsuffizienz als Zusatz zu Standardtherapien bei älteren Patienten  $\geq$  70 Jahren.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

##### Hypertonie

##### *Erwachsene*

Die Dosis ist 5 mg (eine Tablette) täglich, vorzugsweise jeweils zur gleichen Tageszeit.

Die blutdrucksenkende Wirkung zeigt sich nach 1 bis 2 Wochen Behandlung. Gelegentlich wird ein optimales Resultat erst nach 4 Wochen erreicht.

##### *Kombination mit anderen Antihypertensiva*

Betablocker können als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verwendet werden. Eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung wurde bisher nur bei einer Kombination von Nebivolol mit 12,5-25 mg Hydrochlorothiazid beobachtet.

##### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die empfohlene anfängliche Dosis 2,5 mg täglich. Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 5 mg erhöht werden.

##### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörung vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten bei diesen Patienten kontraindiziert.

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren ist die empfohlene anfängliche Dosis 2,5 mg täglich. Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 5 mg gesteigert werden. Angesichts der begrenzten Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren ist jedoch Vorsicht geboten und diese Patienten sind engmaschig zu überwachen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Nebivolol wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

#### Chronische Herzinsuffizienz

Die Therapie der stabilen chronischen Herzinsuffizienz muss mit einer initialen Auftitrierung der Dosis erfolgen, bis die optimale individuelle Erhaltungsdosis erreicht ist.

Die Patienten müssen eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akute Phasen in den vergangenen sechs Wochen haben. Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrung im Management der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

Bei Patienten, die kardiovaskulär wirksame Arzneimittel wie Diuretika und/oder Digoxin und/oder ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-II-Antagonisten erhalten, muss die Dosierung dieser Arzneimittel in den vorhergehenden zwei Wochen stabil eingestellt sein, bevor die Behandlung mit Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten begonnen werden kann.

Die initiale Auftitrierung muss in den folgenden Schritten in Intervallen von ein bis zwei Wochen gemäß der Verträglichkeit des Arzneimittels für den Patienten erfolgen:

1,25 mg Nebivolol mit Steigerung auf 2,5 mg Nebivolol einmal täglich, danach auf 5 mg einmal täglich und danach auf 10 mg einmal täglich. Die empfohlene Tageshöchst-dosis beträgt 10 mg Nebivolol.

Die Therapieeinleitung sowie jede folgende Dosiserhöhung muss unter einer mindestens zweistündigen Überwachung durch einen erfahrenen Arzt erfolgen, um sicher zu stellen, dass der klinische Zustand (insbesondere Blutdruck, Herzfrequenz, Erregungsleitungsstörungen, Anzeichen einer fortschreitenden Herzinsuffizienz) stabil bleibt. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der optimalen Erhaltungsdosis behandelt werden können. Bei Bedarf kann die erreichte Dosis schrittweise gesenkt und wenn angebracht auch wieder erhöht werden.

Wenn in der Titrationsphase eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz auftritt, wird empfohlen, zuerst die Dosis von Nebivolol zu senken oder es bei Bedarf sofort abzusetzen (bei schwerer Hypotonie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol erfolgt im Allgemeinen langfristig.

Die Behandlung mit Nebivolol darf nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Wenn

eine Unterbrechung erforderlich ist, muss die Dosis schrittweise wöchentlich halbiert werden.

*Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Auftitrierung bis zur maximalen verträglichen Dosis individuell erfolgt. Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). Daher wird die Anwendung von Nebivolol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

*Patienten mit Leberinsuffizienz*

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten bei diesen Patienten kontraindiziert.

*Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Auftitrierung bis zur maximalen verträglichen Dosis individuell erfolgt.

*Kinder und Jugendliche*

Nebivolol wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen

Die Tablette muss mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden (z. B. einem Glas Wasser). Die Tabletten können zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörung
- akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden mit dekompensierter Herzinsuffizienz, bei denen eine inotrope i.v.-Therapie erforderlich ist
- Sick-Sinus-Syndrom einschließlich sinuatrialer Block
- AV-Block zweiten und dritten Grades (ohne Schrittmacher)
- Bronchospasmus und Bronchialasthma in der Anamnese
- unbehandeltes Phäochromozytom
- metabolische Azidose
- Bradykardie (Herzfrequenz  $< 60$  Schläge/min vor Therapiebeginn)
- Hypotonie (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg)
- schwere periphere Durchblutungsstörungen

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Siehe auch Abschnitt 4.8.

Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten generell für Betarezeptorenblocker wie Nebivolol.

Anästhesie

Die Aufrechterhaltung der Betablockade verringert das Risiko für Arrhythmien während der Einleitung und der Intubation. Wenn die Betablockade in der Vorbereitung für einen chirurgischen Eingriff unterbrochen wird, ist der

Betarezeptoren-Antagonist mindestens 24 Stunden vor der Narkoseeinleitung abzusetzen.

Vorsicht ist geboten bei bestimmten Anästhetika, die eine myokardiale Dämpfung verursachen. Der Patient kann durch intravenöse Verabreichung von Atropin vor einer vagalen Reaktion geschützt werden.

Kardiovaskulär

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten dürfen generell bei Patienten mit unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz so lange nicht eingesetzt werden, bis deren Zustand stabilisiert ist.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit muss die Behandlung mit einem Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten schrittweise, d. h. über 1-2 Wochen, abgesetzt werden. Bei Bedarf muss gleichzeitig eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können eine Bradykardie auslösen: Wenn der Ruhepuls unter 50 bis 55 Schläge/min absinkt und/oder der Patient unter Symptomen leidet, die auf eine Bradykardie hinweisen, muss die Dosis verringert werden.

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten sind mit Vorsicht anzuwenden:

- bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (Raynaud-Krankheit oder -Syndrom, Claudicatio intermittens), da eine Verschlechterung dieser Erkrankungen eintreten kann;
- bei Patienten mit AV-Block ersten Grades, da Betablocker die Erregungsleitungszeit negativ beeinflussen;
- bei Patienten mit Prinzmetal-Angina: Aufgrund einer ungehinderten über Alpharezeptoren vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien können Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten die Anzahl und Dauer von Anginaanfällen steigern.

Eine Kombination von Nebivolol mit Kalziumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirksamen Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen, Einzelheiten finden sich in Abschnitt 4.5.

Metabolisch/endokrinologisch

Nebivolol beeinflusst den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern nicht. Dennoch ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Symptome einer Hypoglykämie maskieren kann (Tachykardie, Palpitationen).

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können Symptome einer Tachykardie bei Hyperthyreose maskieren. Durch abruptes Absetzen können sich die Symptome verstärken.

Respiratorisch

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenkrankheiten müssen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten mit Vorsicht angewendet werden, da die Atemwegskonstriktion verstärkt werden kann.

Andere

Patienten mit Psoriasis in der Anamnese dürfen nur nach sorgfältiger Abwägung mit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten behandelt werden.

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen erhöhen sowie anaphylaktische Reaktionen verstärken.

Betablocker können selten zu einem verringerten Tränenfluss führen.

Zu Beginn einer Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Nebivolol ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2. Die Behandlung darf nicht abrupt abgesetzt werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 4.2.

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

###### Nicht empfohlene Kombinationen:

*Klasse-I-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Cibenzolin, Flecainid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon):* Die Auswirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Kalziumkanalblocker vom Verapamil/Diltiazem-Typ:* negative Auswirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann zu einer relevanten Hypotonie und zu einem atrioventrikulären Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

*Zentral wirksame Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin):* Durch eine gleichzeitige Anwendung zentral wirksamer Antihypertensiva kann die Herzinsuffizienz aufgrund einer Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und kardialen Auswurf, Vasodilatation) verschlimmert werden (siehe Abschnitt 4.4). Durch ein abruptes Absetzen kann, insbesondere, wenn der Betablocker zuvor abgesetzt wurde, das Risiko einer ‚Rebound-Hypertonie‘ verstärkt werden.

###### Kombinationen, die mit Vorsicht anzuwenden sind:

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

*Anästhetika - volatile halogenierte:* Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Anästhetika kann Reflextachykardien unterdrücken und das Risiko einer Hypotonie verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Generell muss ein abruptes Absetzen der Betablockertherapie vermieden werden. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten erhält.

*Insulin und orale Antidiabetika:* Obwohl Nebivolol den Blutzuckerspiegel nicht beeinflusst, können bei gleichzeitiger Anwendung bestimmte Symptome einer

Hypoglykämie (Palpitationen, Tachykardie) maskiert werden.

*Baclofen (Spasmolytikum), Amifostin (antineoplastisches Adjuvans):* Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Antihypertensiva besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Absinken des Blutdrucks, die Dosierung des Antihypertensivums muss daher entsprechend angepasst werden.

*Mefloquin (Malariamittel):* Theoretisch könnte eine gleichzeitige Anwendung mit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten eine Verlängerung des QTc-Intervalls begünstigen.

###### Mögliche Kombinationen:

*Digitalisglycoside:* Durch eine gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert werden. In klinischen Prüfungen mit Nebivolol hat sich kein klinischer Beleg für eine Wechselwirkung gezeigt. Nebivolol beeinflusst die Kinetik von Digoxin nicht.

*Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin):* Im Fall einer gleichzeitigen Anwendung ist nicht auszuschließen, dass das Risiko einer Hypotonie verstärkt und bei Patienten mit Herzinsuffizienz das Risiko einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion gesteigert werden kann.

*Antipsychotika, Antidepressiva und Sedativa (Phenothiazine, Trizyklika und Barbiturate), organische Nitrate sowie andere Antihypertensiva:* Durch eine gleichzeitige Anwendung kann die blutdrucksenkende Wirkung des Betablockers gesteigert werden (additive Wirkung).

*Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR):* keine Auswirkung auf die blutdrucksenkende Wirkung von Nebivolol.

*Sympathomimetika:* Bei gleichzeitiger Anwendung kann die Wirkung von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten aufgehoben werden. Betaadrenergika können zu einer ungehinderten alphaadrenergen Wirkung von Sympathomimetika mit sowohl alpha- als auch betaadrenerger Wirkung führen (Risiko einer Hypertonie, schweren Bradykardie und eines Herzblocks).

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da das Enzym CYP2D6 am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin, zu erhöhten Nebivolol-Plasmaspiegeln führen, was mit einem gesteigerten Risiko für exzessive Bradykardien und anderen Nebenwirkungen verbunden ist.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Cimetidin wurden die Plasmaspiegel von Nebivolol gesteigert, die klinische Wirkung veränderte sich nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Ranitidin beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht. Vorausgesetzt, Nebivolol Glenmark 5 mg wird zu den Mahlzeiten eingenommen und ein Antazidum zwischen den Mahlzeiten, können die beiden Therapien gleichzeitig verschrieben werden.

Durch eine Kombination von Nebivolol mit Nicardipin werden die Plasmaspiegel beider Arzneimittel leicht gesteigert, die klinische Wirkung ändert sich nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht. Nebivolol beeinflusst die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin nicht.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Nebivolol hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fetus/das Neugeborene. Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten verringern generell die placentare Durchblutung, was mit einer Wachstumsretardierung, intrauterinen Todesfällen, Aborten oder vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus oder Neugeborenen können Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Ist eine Therapie mit Betarezeptorenblockern erforderlich, sind beta-1-selektive Rezeptorenblocker vorzuziehen.

Nebivolol Glenmark darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wird eine Therapie mit Nebivolol als erforderlich angesehen, müssen uteroplazentare Durchblutung und fetales Wachstum überwacht werden. Bei schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus ist eine Behandlungsalternative zu erwägen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind generell in den ersten 3 Tagen zu erwarten.

**Stillzeit**

In tierexperimentellen Studien hat sich gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die meisten Betablocker, insbesondere lipophile Verbindungen wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, gehen in die Muttermilch über, jedoch in unterschiedlicher

Menge. Daher wird nicht empfohlen, während einer Therapie mit Nebivolol 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 die psychomotorische Funktion nicht beeinträchtigt. Manche Patienten können an Nebenwirkungen leiden (siehe Abschnitt 4.8), die hauptsächlich auf der Blutdrucksenkung beruhen, wie Schwindel oder Bewusstlosigkeit. Sollten sie auftreten, darf der Patient kein Fahrzeug führen und keine anderen Aktivitäten ausüben, die Aufmerksamkeit erfordern. Diese Auswirkungen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit nach Behandlungsbeginn oder einer Dosissteigerung auf.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Terminologien wurden verwendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(≤ 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen sind für Hypertonie und chronische Herzinsuffizienz wegen der Unterschiede der Grunderkrankungen getrennt aufgeführt.

Hypertonie

Die gemeldeten Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen leicht bis mäßig waren, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet:

SYSTEMORGAN-KLASSE	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel Parästhesien		Synkope	
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlangsamte AV-Überleitung, AV-Block		



SYSTEMORGAN-KLASSE	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Blähungen, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz, erythematöser Ausschlag	Verschlimmerung einer Psoriasis	Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Ödeme			

Außerdem wurden in Verbindung mit bestimmten Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten die folgenden unerwünschten Wirkungen gemeldet: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und okulo-mukokutane Toxizität vom Practolol-Typ. Betablocker können zu einem verringerten Tränenfluss führen.

**Chronische Herzinsuffizienz**

Die Daten über Nebenwirkungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stammen aus einer placebokontrollierten klinischen Prüfung mit 1.067 Patienten, die Nebivolol einnahmen, und 1.061 Patienten, die Placebo erhielten. In dieser Studie traten bei insgesamt 449 Patienten, die Nebivolol erhielten (42,1 %), zumindest möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehende unerwünschte Wirkungen auf, im Vergleich zu 334 Patienten, die Placebo erhielten (31,5 %). Die bei den Nebivolol-Patienten am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren Bradykardie und Schwindel, beide traten bei etwa 11 % der Patienten auf. Bei den Placebo-Patienten lagen diese Häufigkeiten bei 2 % bzw. 7 %.

Nebenwirkungen, die wahrscheinlich in kausalem Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen und die insbesondere bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz als relevant angesehen werden, wurden mit folgenden Häufigkeiten gemeldet:

- Eine Verschlimmerung der Herzinsuffizienz trat bei 5,8 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 5,2 % der Placebo-Patienten auf.
- Eine orthostatische Hypotonie wurde bei 2,1 % der Nebivolol-Patienten gemeldet, im Vergleich zu 1,0 % der Placebo-Patienten.
- Eine Arzneimittel-Unverträglichkeit trat bei 1,6 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,8 % der Placebo-Patienten auf.

- Ein AV-Block 1. Grades trat bei 1,4 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 0,9 % der Placebo-Patienten auf.
- Ödeme der unteren Extremitäten traten bei 1,0 % der Nebivolol-Patienten im Vergleich zu 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**

Zu einer Überdosierung mit Nebivolol sind keine Daten verfügbar.

**Symptome**

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

**Therapie**

Bei einer Überdosierung oder Überempfindlichkeitsreaktion muss der Patient engmaschig überwacht und auf einer Intensivstation behandelt werden. Der Blutzuckerspiegel ist zu kontrollieren. Die Resorption etwaiger noch im Gastrointestinaltrakt vorhandener Arzneimittelreste lässt sich durch eine Magenspülung und die Gabe von

Aktivkohle und Laxantien verhindern. Eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Eine Bradykardie oder ein erhöhter Vagotonus müssen durch Gabe von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock sind mit Plasma/Plasmaexpandern und bei Bedarf mit Katecholaminen zu behandeln. Der betablockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Injektion von Isoprenalinhydrochlorid, beginnend mit einer Dosis von ca. 5 µg/Minute, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 µg/Minute, entgegengewirkt werden, bis sich die erwünschte Wirkung eingestellt hat. In therapierefraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Führt auch dies nicht zum gewünschten Erfolg, kann eine intravenöse Anwendung von 50-100 µg/kg Glucagon erwogen werden. Bei Bedarf kann diese Injektion innerhalb einer Stunde wiederholt werden und falls erforderlich kann anschließend eine i.v.-Infusion von 70 µg/kg/h Glucagon erfolgen. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie kann ein Schrittmacher eingesetzt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektive.

ATC-Code: C07AB 12

Nebivolol ist ein Racemat aus zwei Enantiomeren, SRRR-Nebivolol (oder d-Nebivolol) und RSSS-Nebivolol (oder l-Nebivolol). Es verfügt über zwei pharmakologische Wirkungen:

- Es ist ein kompetitiver und selektiver Betarezeptorantagonist: Diese Wirkung wird dem SRRR-Enantiomer (d-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickstoffmonoxid-Weg leichte gefäßdilatorische Wirkungen.

Einzelne und wiederholte Gaben von Nebivolol senken die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und unter Belastung, sowohl bei normotonen Probanden als auch bei hypertonen Patienten.

In therapeutischen Dosierungen zeigt Nebivolol keinen alphaadrenergen Antagonismus.

Bei einer kurz- und langfristigen Behandlung mit Nebivolol verringert sich bei hypertonen Patienten der systemische Gefäßwiderstand. Trotz der Verlangsamung der Herzfrequenz kann die Reduktion des kardialen Auswurfs in Ruhe und unter Belastung aufgrund eines erhöhten Schlagvolumens begrenzt sein. Die klinische Relevanz dieser im Vergleich zu anderen Beta-1-Rezeptorantagonisten bestehenden hämodynamischen Differenzen wurde bislang nicht aufgeklärt.

Bei hypertonen Patienten steigert Nebivolol die über NO vermittelte Gefäßreaktion auf Acetylcholin (ACh), die bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion verringert ist. In einer placebokontrollierten Mortalitäts-/Morbiditäts-Prüfung mit 2128 Patienten im Alter von  $\geq 70$  Jahren (medianes Alter 75,2 Jahre) mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit oder ohne Beeinträchtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (mittlere 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 über durchschnittlich 20 Monate nachbeobachtet wurden, verlängerte Nebivolol als Zusatz zu einer Standardtherapie die Zeitspanne bis zum Eintreten von Todesfällen oder stationären Aufhalten aus kardiovaskulären Gründen (primärer Wirksamkeitsendpunkt) mit einer Reduktion des relativen Risikos um 14 % (absolute Reduktion: 4,2 %). Diese Reduktion des Risikos zeigte sich nach einer sechsmonatigen Therapie und blieb über die gesamte Therapiedauer erhalten (mediane Dauer: 18 Monate). Die Wirkung von Nebivolol war unabhängig vom Alter, Geschlecht oder der linksventrikulären Ejektionsfraktion der Studienpopulation. Die positive Auswirkung auf die Mortalität jeglicher Ursache erreichte im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz (absolute Reduktion: 2,3 %).

Bei mit Nebivolol behandelten Patienten wurde eine Reduktion der Fälle von plötzlichem Herztod beobachtet (4,1 % vs 6,6 %, relative Reduktion 38 %).

Tierexperimentelle *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigten, dass Nebivolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweist.

Tierexperimentelle *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigten, dass Nebivolol in pharmakologischen Dosierungen keine membranstabilisierende Wirkung hat. Bei gesunden Freiwilligen hat Nebivolol keine signifikante Auswirkung auf die maximale Belastungskapazität oder Ausdauer.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Beide Enantiomere von Nebivolol werden nach Einnahme rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird nicht durch Nahrung beeinflusst; Nebivolol kann zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Metabolisierung

Nebivolol wird extensiv metabolisiert, zum Teil zu aktiven Hydroxymetaboliten. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Glukuronidierung metabolisiert, zudem werden Glukuronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Der Metabolismus von Nebivolol über aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus. Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol liegt bei schnell metabolisierenden Patienten bei durchschnittlich 12 % und bei langsam metabolisierenden Patienten nahezu 100 %. Im Steady-state und in gleicher Dosisstufe ist die maximale Plasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsam metabolisierenden Patienten etwa 23-mal höher als bei schnell metabolisierenden Patienten. Berücksichtigt man das unveränderte Arzneimittel zusätzlich seiner aktiven Metaboliten, liegt die Differenz der maximalen Plasmakonzentrationen bei etwa dem 1,3- bis 1,4-Fachen. Aufgrund der Unterschiede in der Geschwindigkeit des Metabolismus muss die Dosis von Nebivolol Glenmark 5 mg Tabletten immer dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Langsam metabolisierende Patienten benötigen daher möglicherweise niedrigere Dosierungen.

Bei schnell metabolisierenden Patienten liegen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere bei durchschnittlich 10 Stunden. Bei langsam

metabolisierenden Patienten sind sie etwa 3- bis 5-mal länger. Bei schnell metabolisierenden Patienten sind die Plasmaspiegel des R<sub>SSS</sub>-Enantiomers etwas höher als die des S<sub>RRR</sub>-Enantiomers. Bei langsam metabolisierenden Patienten ist diese Differenz größer. Bei schnell metabolisierenden Patienten betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Hydroxymetaboliten beider Enantiomere durchschnittlich 24 Stunden, etwa doppelt so viel wie bei langsam metabolisierenden Patienten. Steady-state-Plasmaspiegel werden bei den meisten Probanden (schnell metabolisierende Patienten) für Nebivolol 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

Im Plasma sind beide Nebivolol-Enantiomere vorwiegend an Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1 % für S<sub>RRR</sub>-Nebivolol und 97,9 % für R<sub>SSS</sub>-Nebivolol.

Ausscheidung

Bis eine Woche nach der Anwendung werden 38 % der Dosis mit dem Urin und 48 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Über den Urin werden weniger als 0,5 % der verabreichten Nebivolol-Dosis unverändert ausgeschieden.

**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 Siliziumdioxid  
 Magnesiumstearat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC//Aluminium-Blisterpackungen  
 Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen  
 Packungsgrößen: 14, 28, 30, 50, 90, 98, 100  
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
 Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
 Industriestr. 31  
 82194 Gröbenzell

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

72058.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 2009  
 Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig