# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 148,79 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 9,2 mm, der Prägung „515“ auf einer Seite und eine Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von essentieller Hypertonie.

Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG 5 mg/12,5 mg als fixe Dosiskombination ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck durch gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg hinreichend kontrolliert ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

Erwachsene
Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG 5 mg/12,5 mg ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck bewiesener Maßen durch die gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg hinreichend kontrolliert ist.

Die Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg/12,5 mg) täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit. Die Tabletten können mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Ältere Patienten
Im Hinblick auf die geringen Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren ist Vorsicht geboten und eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG sollte nicht Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz
Zu Patienten mit Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen liegen nur eingeschränkte Daten vor. Daher ist die Anwendung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG bei diesen Patienten kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

**Art der Anwendung**
Zum Einnehmen.
Die Tabletten können mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamidderivaten (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamid abgeleiteter Wirkstoff ist),
- Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen,
- Anurie, schwere renale Insuffizienz (Kreatinin Clearance <30 ml/min),
- akutes Herzversagen, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer intravenösen inotropen Therapie bedürfen,
- Sick-Sinus-Syndrom, inklusive sinuatrialer Block,
- AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher),
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute vor Beginn der Therapie),
- Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg),
- schwere periphere Durchblutungsstörungen,
- Bronchospasmen und Bronchialasthma in der Anamnese,
- unbehandeltes Phäochromozytom,
- metabolische Azidose,
- refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle im Folgenden aufgeführten Warnhinweise in Bezug auf die einzelnen Wirkstoffe sollten auch für die fixe Kombination von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG zutreffen (siehe auch Abschnitt 4.8).

**Nebivolol**
Die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten allgemein für Betarezeptorenblocker.

*Anästhesie*
Die Fortführung der Beta-Blockade verringert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während der Narkoseeinleitung und der Intubation. Wird die Beta-Blockade in der

präoperativen Phase unterbrochen, sollte der Betablocker mindestens 24 Stunden im Voraus abgesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist bei bestimmten Anästhetika mit kardiodepressiver Wirkung geboten. Vor vagalen Reaktionen kann der Patient durch die intravenöse Gabe von Atropin geschützt werden.

*Herz und Gefäße*
Im Allgemeinen sollten Betarezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden, bevor deren Zustand stabilisiert ist.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit sollte die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker schrittweise, d.h. über einen Zeitraum von 1 - 2 Wochen, beendet werden. Bei Bedarf sollte zeitgleich eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Betarezeptorenblocker können eine Bradykardie hervorrufen: wenn der Ruhepuls unter 50 - 55 Schläge pro Minute abfällt und/oder der Patient Symptome bemerkt, die auf eine Bradykardie hindeuten, sollte die Dosis reduziert werden.

Betarezeptorenblocker sollten vorsichtig angewendet werden bei:
- Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (M. Raynaud oder Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens), da es zu einer Verschlechterung dieser Erkrankungen kommen kann,
- Patienten mit einem AV-Block 1. Grades, wegen der negativen Wirkung der Betarezeptorenblocker auf die Überleitungszeit,
- Patienten mit einer Prinzmetal-Angina aufgrund der fehlenden Antagonisierung der durch Alpharezeptoren vermittelten Vasokonstriktion der Koronararterien: Betarezeptorenblocker können zu einer Zunahme von Häufigkeit und Dauer der Angina-pectoris-Anfälle führen.

Die Kombination von Nebivolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen; siehe auch Abschnitt 4.5.

*Stoffwechsel und Hormonsystem*
Nebivolol beeinflusst nicht den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern. Trotzdem ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da Nebivolol bestimmte Anzeichen einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen) maskieren 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).

Betarezeptorenblocker können tachykarde Symptome einer Hyperthyreose maskieren. Ein abruptes Absetzen kann zu einer Verstärkung der Symptome führen.

*Atemwege*
Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten Betarezeptorenblocker vorsichtig angewendet werden, da die Konstriktion der Atemwege verstärkt werden kann.

*Sonstige*
Patienten mit Psoriasis in der Anamnese sollten Betarezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Abwägung einnehmen.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen.

**Hydrochlorothiazid**

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Der volle Nutzen von Thiaziddiuretika kann nur erreicht werden, wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen können Thiazide eine Azotämie verstärken. Kumulative Effekte diesps Wirkstoffs können sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entwickeln. Bei fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung, angezeigt durch ein Ansteigen des nicht proteingebundenen Stickstoffs, muss die Therapie neu bewertet und ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden.

*Metabolische und endokrine Wirkungen*
Eine Thiazid-Therapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Bei diabetischen Patienten können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Blutzucker-senkenden Mitteln erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Thiazid-Therapie manifest werden.

Anstiege der Cholesterin- und Triglyceridspiegel stehen im Zusammenhang mit einer Thiaziddiuretika-Therapie. Bei einigen Patienten kann eine Thiazid-Therapie eine Hyperurikämie und/oder eine Gicht auslösen.

*Elektrolyt-Ungleichgewicht*
Wie bei jedem Patienten, der eine diuretische Therapie erhält, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Intervallen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnsignale eines Flüssigkeits- oder Elektrolyt-Ungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Rastlosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit oder Erbrechen.

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit einer Leberzirrhose, bei Patienten mit einer schnellen Diurese, bei Patienten, die eine ungeeignete orale Zufuhr von Elektrolyten erhalten, sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten mit einem langen QT-Syndrom, entweder kongenital oder iatrogen, haben im Falle einer Hypokaliämie ein besonders hohes Risiko. Eine Hypokaliämie erhöht die Kardiotoxizität von Digitalisglykosiden und das Risiko einer Herzrhythmusstörung. Eine häufigere Kontrolle der Plasmakaliumspiegel ist bei Risikopatienten für Hypokaliämie angezeigt und sollte innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn eingeleitet werden.

Bei ödematösen Patienten kann es an heißen Tagen zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen. Ein Chloriddefizit ist im Allgemeinen leicht und bedarf üblicherweise keiner Behandlung.

Thiazide können beim Fehlen von bekannten Störungen des Calciumstoffwechsels die Calciumausscheidung im Urin herabsetzen und zu einer vorübergehenden und leichten Erhöhung des Serum-Calciums führen. Eine Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor dem Durchführen von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Thiazide haben gezeigt, dass sie die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

*Lupus erythematodes*
Die Verschlechterung oder der Ausbruch eines systemischen Lupus erythematodes wurde bei der Anwendung von Thiaziddiuretika berichtet.

*Anti-Doping Test*
Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann bei einem Anti-Doping-Test ein positives Resultat ergeben.

*Andere*
Bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen.

Lichtempfindlichkeitsreaktionen wurden in seltenen Fällen bei Thiaziddiuretika beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Lichtempfindlichkeitsreaktionen während der Behandlung auftreten, wird empfohlen die Therapie zu beenden. Wenn eine Wiederaufnahme der Therapie als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die exponierten Hautareale vor Sonnen- und künstlichem UVA-Licht zu schützen.

*Proteingebundenes Iod*
Thiazide können die Werte des serumproteingebundenen Iods ohne Anzeichen für eine Schilddrüsenstörung herabsetzen.

*Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und Engwinkelglaukom*
Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion verursachen, die sich in einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter vorübergehender Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom äußert. Die Symptome beinhalten eine plötzliche Verschlechterung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und entwickeln sich in der Regel innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein nicht behandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die erste Maßnahme besteht im schnellstmöglichen Absetzen der Hydrochlorothiazid-Behandlung. Es sollte eine sofortige medizinische oder chirurgische Versorgung in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Unter anderem haben Patienten mit einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese ein höheres Risiko, ein akutes Engwinkelglaukom zu entwickeln.

*Nicht-melanozytärer Hautkrebs*
In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

*Akute Atemwegstoxizität*
Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

**Nebivolol/Hydrochlorothiazid Kombination**
Zusätzlich zu den mit den Monokomponenten in Zusammenhang stehenden Warnhinweisen treffen die Folgenden im Speziellen auf Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG zu:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

***Nebivolol***
Die nachfolgenden Arzneimittelwechselwirkungen gelten generell für Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten:

**Kombinationen, die nicht empfohlen werden**

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

*Calciumantagonisten vom Verapamil-/Diltiazem-Typ:* negative Wirkung auf die Kontraktilität und die AV-Überleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil bei Patienten, die mit Betarezeptorenblocker behandelt werden, kann eine ausgeprägte Hypotonie und einen AV-Block auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

*Zentral wirkende Antihypertensiva (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin):* die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden Antihypertensiva kann durch die Verminderung des zentralen Sympathikotonus (Abnahme der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor Beendigung einer Behandlung mit Betarezeptorenblockern, erhöht die Gefahr einer „Rebound-Hypertonie".

**Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern**

*Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron):* die Wirkung auf die AV-Überleitungszeit kann potenziert werden.

*Halogenierte Inhalationsanästhetika:* die gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern und Anästhetika kann Reflextachykardien abschwächen und dadurch das Risiko für eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Ein abruptes Absetzen einer Behandlung mit Betarezeptorenblockern ist grundsätzlich zu vermeiden.

Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG einnimmt.

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

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

**Kombinationen, die abzuwägen sind**

*Digitalisglykoside:* die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit führen. Klinische Studien mit Nebivolol erbrachten keinen Hinweis auf eine entsprechende Wechselwirkung. Nebivolol hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Digoxin.

*Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin):* die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko für eine Hypotonie erhöhen; eine Erhöhung des Risikos für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

*Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine):* die gleichzeitige Anwendung kann die blutdrucksenkende Wirkung des Betarezeptorenblockers verstärken (additive Wirkung).

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

*Sympathomimetika:* die gleichzeitige Anwendung kann die Wirkungen von Betarezeptorenblockern aufheben. Beta-adrenerge Wirkstoffe können zu einer ungehinderten alpha-adrenergen Wirkung von Sympathomimetika führen, die sowohl alpha- als auch beta-adrenerg wirken (Risiko von Bluthochdruck, schwerer Bradykardie und Herzblock).

***Hydrochlorothiazid***
Potenzielle Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid:

**Kombinationen, die nicht empfohlen werden**

*Lithium:* Die renale Clearance von Lithium wird durch Thiazide verringert, und in der Folge kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht sein. Die Kombination von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG und Lithium wird daher nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

*Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen*: Die kaliuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4) kann potenziert werden durch gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die mit einem Kaliumverlust und Hypokaliämie einhergehen (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien,

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium oder Salicylsäurederivate). Daher wird eine gleichzeitige Verabreichung nicht empfohlen.

**Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern**

*Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):* (z.B. Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag), COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) können die blutdrucksenkende Wirkung von Thiaziddiuretika reduzieren.

*Kalziumsalze*: Thiaziddiuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund einer herabgesetzten Exkretion erhöhen. Wenn Kalziumergänzungsmittel verschrieben werden müssen, sollten die Serum-Kalzium-Spiegel überwacht werden und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

*Digitalisglykoside*: Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten, kardialen Arrhythmien begünstigen.

*Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden*: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), wird eine regelmäßige Überprüfung des Serum-Kaliums und EKGs empfohlen. Dasselbe gilt für die folgenden Arzneimittel, die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) verursachen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), da Hypokaliämie einen prädisponierenden Faktor für Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) darstellt:

- Klasse Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol),
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.).

*Nicht-depolarisierende Skelettmuskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin):* Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Skelettmuskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

*Antidiabetika (orale und Insulin):* Eine Thiazid-Therapie kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Dosisanpassungen des Blutzucker-senkenden Arzneimittels können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

*Metformin:* Metformin sollte aufgrund des Risikos einer durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid verursachten Laktatazidose mit Vorsicht angewendet werden.

*Betablocker und Diazoxid:* Die hyperglykämische Wirkung von anderen Betablockern als Nebivolol und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

*Pressorische Amine (z.B. Noradrenalin):* Die Wirkung von den Blutdruck erhöhenden Aminen kann reduziert sein.

*Arzneimittel, die in der Therapie von Gicht eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol):* Eine Dosisanpassung von urikosurischen Arzneimitteln kann nötig sein, da Hydrochlorothiazid den Serumspiegel von Harnsäure anheben kann. Eine Steigerung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann nötig sein. Die

gleichzeitige Verabreichung eines Thiazids kann das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol verstärken.

*Amantadin:* Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.

*Salicylate:* Im Falle von hohen Salicylat-Dosierungen kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung von Salicylaten auf das Zentralnervensystem verstärken.

*Ciclosporin:* Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von gichtartigen Komplikationen erhöhen.

*Iodhaltige Kontrastmittel:* Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung gibt es speziell mit hohen Dosen von iodhaltigen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen. Die Patienten sollten vor der Verabreichung rehydriert werden.

***Potenzielle Wechselwirkungen, die sowohl mit Nebivolol als auch mit Hydrochorothiazid in Verbindung stehen:***

**Vorsicht erfordernde gleichzeitige Verabreichung**

*Andere Antihypertonika:* Durch gleichzeitige Behandlung mit anderen Antihypertonika kann es zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung oder Potenzierung kommen.

*Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Narkotika und Alkohol:* die gleichzeitige Verabreichung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG mit diesen Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken und/oder zu orthostatischer Hypotonie führen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

***Nebivolol***

Da das Isoenzym CYP2D6 am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die dieses Enzym hemmen, insbesondere Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin, zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol führen, was mit einem erhöhten Risiko für überschießende Bradykardien und weitere Nebenwirkungen einhergeht.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin erhöhte die Plasmaspiegel von Nebivolol, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Ranitidin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Wird Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG zu einer Mahlzeit und ein Antazidum zwischen den Mahlzeiten eingenommen, können beide Therapeutika zusammen verordnet werden.

Die Kombination von Nebivolol und Nicardipin führte zu einer leichten Erhöhung der Plasmaspiegel beider Arzneimittel, ohne dass sich hierdurch die klinische Wirkung änderte. Die gleichzeitige Gabe von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht. Nebivolol beeinflusst nicht die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

***Hydrochlorothiazid***
Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Anwesenheit von Anionenaustauscherharzen (z.B. Cholestyramin und Colestipolharze) vermindert.

*Zytotoxische Stoffe:* Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Hydrochlorothiazid und zytotoxischen Wirkstoffen (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat) muss mit einer erhöhten Knochenmarkstoxizität (speziell Granulozytopenie) gerechnet werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft*
Es gibt keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG bei Schwangeren. Tierversuche mit den zwei Einzelkomponenten sind unzureichend in Bezug auf die Wirkung der Kombination von Nebivolol und Hydrochlorothiazid auf die Fortpflanzung (siehe Abschnitt 5.3).

Nebivolol
Es gibt unzureichende Information über die Verwendung von Nebivolol während der Schwangerschaft beim Menschen, die seine potenzielle Schädlichkeit bestimmen. Jedoch hat Nebivolol pharmakologische Wirkungen, die schädigende Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fetus bzw. das Neugeborene haben können. Allgemein vermindern Betarezeptorenblocker die plazentare Durchblutung, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Fruchttod, Fehlgeburten und vorzeitigen Wehen in Zusammenhang gebracht wurde. Beim Fetus und beim Neugeborenen können Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Wenn eine Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker erforderlich ist, sollten $beta_1$-selektive Rezeptorenblocker bevorzugt werden.

Nebivolol sollte nur dann in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Wenn die Behandlung mit Nebivolol für notwendig erachtet wird, müssen der utero-plazentare Blutfluss und das fetale Wachstum überwacht werden. Bei schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fetus ist eine alternative Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Mit Symptomen einer Hypoglykämie und Bradykardie ist in der Regel in den ersten 3 Lebenstagen zu rechnen.

Hydrochlorothiazid
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der feto-plazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

*Stillzeit*
Es ist nicht bekannt, ob Nebivolol beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Tierversuche haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch gelangt. Die meisten

Betablocker, insbesondere lipophile Verbindungen wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten, treten, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, in die Muttermilch über. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.
Die Anwendung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist jedoch zu bedenken, dass es während der antihypertensiven Therapie gelegentlich zu Schwindel und Müdigkeit kommen kann.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind getrennt für jeden Einzelwirkstoff aufgelistet.

***Nebivolol***
Die beobachteten Nebenwirkungen nach der Einnahme von Nebivolol alleine, die in den meisten Fällen leichter bis mäßiger Art waren, sind, geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit, nachfolgend aufgelistet:

| **Systemorganklasse** | **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* | | | | Angio-neurotisches Ödem, Überempfindlich-keit |
| *Psychiatrische Erkrankungen* | | Albträume, Depression | | |
| *Erkrankungen des Nervensystems* | Kopf-schmerzen, Schwindel, Parästhesien | | Synkope | |
| *Augenerkrankungen* | | Sehstörungen | | |
| *Herzerkrankungen* | | Bradykardie, Herzinsuffizienz, verlangsamte AV-Überleitung/AV-Block | | |
| *Gefäßerkrankungen* | | Hypotonie, (Verstärkung einer) Claudicatio intermittens | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | Dyspnoe. | Bronchospasmen | | |
| *Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts* | Obstipation, Übelkeit, Durchfall | Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen | | |
| *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes* | | Pruritus, erythematöse Hautreaktionen | Verschlechterung einer Psoriasis | Urtikaria |
| *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* | | Impotenz | | |
| *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Müdigkeit, Ödeme | | | |

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

***Hydrochlorothiazid***
Die beobachteten Nebenwirkungen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid alleine umfassen die folgenden:

*Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):*
Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:* Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression.

*Erkrankungen des Immunsystems*: anaphylaktische Reaktion.

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:* Anorexie, Dehydrierung, Gicht, Diabetes mellitus, metabolische Alkalose, Hyperurikämie, Ungleichgewicht der Elektrolyte (inklusive Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hyperkalzämie), Hyperglykämie, Hyperamylasämie.

*Psychiatrische Erkrankungen:* Apathie, Verwirrtheitszustand, Depression, Nervosität, Rastlosigkeit, Schlafstörungen.

*Erkrankungen des Nervensystems:* Krämpfe, Bewusstseinseintrübung, Koma, Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesien, Parese.

*Augenerkrankungen*: Gelbsehen, Verschwommensehen, Myopie (verstärkt), verminderter Tränenfluss, Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres akutes Engwinkelglaukom.

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:* Vertigo.

*Herzerkrankungen*: Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen.

*Gefäßerkrankungen*: orthostatische Hypotonie, Thrombose, Embolie, Schock.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* Atemnot, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem.
Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4) – Häufigkeit sehr selten.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Diarrhö, Verstopfung, abdominale Schmerzen, paralytischer Ileus, Flatulenz, Speicheldrüsenentzündung, Pankreatitis.

*Leber- und Gallenerkrankungen:* Gelbsucht (cholestatisch), Cholezystitis.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Pruritus, Purpura, Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, kutaner Lupus erythematodes, nekrotisierende Vaskulitis, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:* Muskelspasmen, Myalgie.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege:* Niereninsuffizienz und Nierenfunktionseinschränkung, akutes Nierenversagen (gelegentlich), interstitielle Nephritis, Glykosurie.

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* erektile Dysfunktion.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Asthenie, Fieber, Müdigkeit, Durst.

*Untersuchungen:* Veränderung im Elektrokardiogramm, Erhöhung des Blutcholesterinwerts, Erhöhung der Bluttriglyzeridwerte.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

**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

*Symptome einer Intoxikation*
Es liegen keine Daten zu Überdosierungen von Nebivolol vor. Symptome einer Überdosierung von Betablockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akute Herzinsuffizienz.

Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist assoziiert mit einer Verminderung von Elektrolyten (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung, die sich durch die exzessive Diurese ergeben. Die häufigsten allgemeinen Anzeichen einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid sind Übelkeit und Somnolenz. Hypokaliämie kann

zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Verwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmter Antiarrhythmika verstärken.

*Therapie einer Intoxikation*
Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeit sollte der Patient auf einer Intensivstation engmaschig überwacht und behandelt werden. Der Blutzucker-Spiegel sollte kontrolliert werden. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig kontrolliert werden. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt vorhandenen Wirkstoffresten kann durch eine Magenspülung sowie die Gabe von Aktivkohle und Laxanzien verhindert werden. Eine künstliche Beatmung kann erforderlich sein. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin oder Methylatropin behandelt werden. Hypotonie und Schock sind mit Plasma/Plasmaexpandern und bei Bedarf mit Katecholaminen zu behandeln. Ein Ungleichgewicht der Elektrolyte sollte korrigiert werden. Die betablockierende Wirkung kann durch die langsame intravenöse Verabreichung von Isoprenalinhydrochlorid in einer Einleitungsdosis von ca. 5 µg/Minute oder Dobutamin in einer Einleitungsdosis von 2,5 µg/Minute antagonisiert werden, bis der erwünschte Effekt erreicht wird. In therapieresistenten Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Wenn diese Maßnahmen ebenfalls nicht zum Erfolg führen, ist die intravenöse Gabe von Glucagon in einer Dosis von 50 - 100 µg/kg zu erwägen. Bei Bedarf kann die Injektion innerhalb einer Stunde wiederholt werden, woran sich gegebenenfalls eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 70 µg/kg/h Glucagon anschließt. In Extremfällen einer therapieresistenten Bradykardie kann ein Schrittmacher gelegt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv und Thiazide.
ATC-Code: C07BB12

Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG ist eine Kombinatin von Nebivolol, einem selektiven β-Rezeptorantagonist, und Hydrochlorothiazid, einem Thiaziddiuretikum. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat eine additive antihypertensive Wirkung, die den Blutdruck zu einem höheren Grad reduziert als eine der beiden Komponenten alleine.

Nebivolol ist ein Racemat von zwei Enantiomeren, SRRR-Nebivolol (oder D-Nebivolol) und RSSS-Nebivolol (oder L-Nebivolol). Es vereint zwei pharmakologische Wirkungen:
- Nebivolol ist ein kompetitiver und selektiver Betarezeptorenblocker: diese Wirkung wird dem SRRR-Enantiomer (D-Enantiomer) zugeschrieben.
- Aufgrund einer Wechselwirkung mit dem L-Arginin/NO-Stoffwechselweg besitzt es schwache vasodilatierende Eigenschaften.

Einmalige und wiederholte Gaben von Nebivolol senken die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und unter Belastung, und zwar sowohl bei normotensiven Probanden als auch bei hypertensiven Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt während einer Langzeitbehandlung erhalten. In therapeutischen Dosen besitzt Nebivolol keine alpha-antagonistische Wirkung.

Sowohl während akuter als auch während chronischer Behandlung hypertensiver Patienten mit Nebivolol ist der systemische Gefäßwiderstand vermindert. Trotz einer Senkung der Herzfrequenz kann die Abnahme des Herz-Zeit-Volumens in Ruhe und unter Belastung durch ein erhöhtes Schlagvolumen begrenzt werden. Die klinische

Relevanz dieser im Vergleich zu anderen $Beta_1$-Rezeptor-Antagonisten erkennbaren hämodynamischen Wirkunterschiede wurde noch nicht vollständig aufgeklärt.

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

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweist. *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass Nebivolol in pharmakologischen Dosen keine membranstabilisierende Wirkung besitzt.

Bei gesunden Freiwilligen hat Nebivolol keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Belastbarkeit oder die Ausdauer.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in etwa gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens, zu einer Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität, zu einer Erhöhung der Aldosteronsekretion und infolgedessen zu einer Verstärkung des Kalium- und Bikarbonatverlusts im Urin und einer Senkung des Serum-Kalium-Spiegels. Unter Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach ca. 2 Stunden ein und der maximale Effekt wird nach etwa 4 Stunden erreicht, wobei die Wirkung etwa 6 - 12 Stunden anhält.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Verabreichung von Nebivolol und Hydrochlorothiazid hat keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe. Die Kombinationstablette ist bioäquivalent zur gleichzeitigen Verabreichung der Einzelsubstanzen.

Nebivolol

*Resorption*
Beide Nebivolol-Enantiomere werden nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst; Nebivolol kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon gegeben werden.

Die orale Bioverfügbarkeit von Nebivolol beträgt im Durchschnitt 12% bei schnellen Metabolisierern und ist nahezu vollständig bei langsamen Metabolisierern. Im Steady State und bei gleicher Dosierung ist die maximale Plasmakonzentration von unverändertem Nebivolol bei langsamen Metabolisierern etwa 23-mal höher als bei schnellen Metabolisierern. Unter Berücksichtigung der Summe von unverändertem Wirkstoff und aktiven Metaboliten differieren die maximalen Plasmakonzentrationen um den Faktor 1,3 bis 1,4. Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierungsraten sollte die Dosierung von Nebivolol/HCT STADA Arzneimittel AG stets den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden: langsame Metabolisierer benötigen daher unter Umständen niedrigere Dosen.

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

*Verteilung*
Im Plasma werden beide Nebivolol-Enantiomere hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 98,1% für SRRR-Nebivolol und 97,9% für RSSS-Nebivolol.

*Biotransformation*
Nebivolol wird in großem Umfang, z.T. zu aktiven Hydroxymetaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierung, N-Desalkylierung und Glukuronidierung metabolisiert; zusätzlich werden Glucuronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Der Metabolismus von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung unterliegt dem CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus.

*Elimination*
Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminations-Halbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Durchschnitt 10 Stunden. Bei langsamen Metabolisierern sind sie 3- bis 5-mal so lang. Bei schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des RSSS-Enantiomers geringfügig höher als die des SRRR-Enantiomers. Bei langsamen Metabolisierern ist dieser Unterschied stärker ausgeprägt. Bei schnellen Metabolisierern betragen die Eliminations-Halbwertszeiten der Hydroxymetabolite beider Enantiomere durchschnittlich 24 Stunden und sind bei den langsamen Metabolisierern etwa zweimal so lang.

*Steady-State*-Plasmaspiegel werden bei den meisten Menschen (schnelle Metabolisierer) für Nebivolol innerhalb von 24 Stunden und für die Hydroxymetabolite innerhalb einiger Tage erreicht.

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

Eine Woche nach der Verabreichung sind 38% der Dosis mit dem Urin und 48% mit den Faeces ausgeschieden. Die Urinausscheidung von unverändertem Nebivolol macht weniger als 0,5% der Dosis aus.

<u>Hydrochlorothiazid</u>

*Resorption*
Hydrochlorothiazid wird nach oraler Einnahme gut resorbiert (65 bis 75%). Die Plasmakonzentrationen sind in Bezug auf die verabreichte Dosis linear. Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist abhängig von der Dauer der Darmpassage und nimmt zu, wenn die Darmpassage langsam ist, z.B. bei der gleichzeitigen Aufnahme von Nahrung. Bei Berücksichtigung der Plasmawerte über mindestens 24 Stunden wurde beobachtet,

dass die Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt und der Peakwert im Plasma innerhalb von 1 bis 5 Stunden nach der Verabreichung auftritt.

*Verteilung*
Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaeiweiß gebunden und sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt 0,83 – 1,14 l/kg. Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

*Biotransformation*
Hydrochlorothiazid wird nur in sehr geringem Ausmaß metabolisiert. Annähernd die gesamte Menge an Hydrochlorothiazid wird unverändert über den Harn ausgeschieden.

*Elimination*
Hydrochlorothiazid wird primär über den renalen Weg eliminiert. Mehr als 95% des Hydrochlorothiazids erscheinen unverändert 3 - 6 Stunden nach einer oralen Gabe im Urin. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung sind die Plasmawerte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten für die Kombination von Nebivolol und Hydrochlorothiazid lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Dies basiert auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität wiederholter Dosen, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial der Einzelkomponenten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Polysorbat 80 (E 433)
Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Tablettenüberzug: Opadry® White 03A580004
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogolstearat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)

### 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

PVC/Aclar /PVC-Blisterpackungen
OPA/Aluminium/PVC-Blisterpackungen
PVC/Aclar-Blisterpackungen

Originalpackung mit 10, 28, 30, 98 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
info@stada.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

94546.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig