FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

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

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 136,29 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, 9,2 mm, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „515“ auf einer Seite und einer 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.

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg Filmtabletten
Blass gelbe, 9,2 mm, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „525“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von essentieller Hypertonie.
Nebivolol AbZ comp. 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.
Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg als fixe Dosiskombination ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck durch gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg hinreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Nebivolol AbZ comp. 5 mg/12,5 mg ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck nachweislich 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.

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck nachweislich durch die gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg hinreichend kontrolliert ist.
Die Dosis beträgt 1 Tablette (5 mg/25 mg) täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Nebivolol AbZ comp. sollte nicht Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden (siehe auch 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 AbZ comp. bei diesen Patienten kontraindiziert.

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebivolol AbZ comp. bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor den Mahlzeiten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamidderivaten (insofern, als Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamid abgeleiteter Arzneistoff ist).
- Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen.
- Anurie, schwere renale Insuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.).
- Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer intravenösen inotropen Therapie bedürfen.
- Sick-Sinus-Syndrom (Syndrom des kranken Sinusknotens), inklusive sinuatrialer Block.
- AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute vor Beginn der Therapie).
- Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg).
- schwere periphere Durchblutungsstörungen.
- Krankenverlauf mit Bronchospasmen und Bronchialasthma.
- Unbehandeltes Phäochromozytom.
- Metabolische Azidose.

- Refraktorische Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise betreffend die einzelne Monokomponente sollten, wie im Folgenden aufgeführt, auch auf die fixe Kombination von Nebivolol AbZ comp. zutreffen. Siehe auch Abschnitt 4.8.

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

Anästhesie
Die Aufrechterhaltung der β-Blockade verringert das Risiko für Rhythmusstörungen während der Einleitung und der Intubation. Wenn entschieden wird, die β-Blockade in Vorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff zu unterbrechen, sollte der Beta-Rezeptorenblocker zumindest 24 Stunden vorher abgesetzt werden.

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

Kardiovaskulär
Im Allgemeinen sollten Beta-Rezeptorenblocker bei Patienten mit unbehandelter kardialer 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, d. h. über 1-2 Wochen, erfolgen. Falls erforderlich, sollte gleichzeitig eine Ersatztherapie eingeleitet werden, um so eine Verschlechterung der Angina pectoris zu verhindern.

Beta-Rezeptorenblocker können eine Bradykardie auslösen: falls der Ruhepuls unter 50-55 Schläge pro Minute sinkt und/oder die Patienten Bradykardie-Symptome entwickeln, 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 eintreten könnten
- Patienten mit einem Herzblock 1. Grades, wegen des negativen Einflusses der Beta-Rezeptorenblocker auf die Überleitungszeit;
- Patienten mit Prinzmetal-Angina, aufgrund ungehinderter α-Rezeptor-vermittelter Vasokonstriktion der Koronararterien: Beta-Rezeptorenblocker können die Anzahl und Dauer von Angina-pectoris-Attacken erhöhen.

Eine Kombination von Nebivolol mit Kalziumkanalantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ mit Klasse I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden blutdrucksenkenden Arzneimitteln wird üblicherweise nicht empfohlen; Details siehe unter Abschnitt 4.5.

Stoffwechsel- und endokrines System
Nebivolol AbZ comp. beeinflusst nicht die Glucosespiegel bei Diabetikern. Dennoch ist bei Diabetikern Vorsicht geboten, da bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitation) verschleiert werden können.
Betablocker könnten bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen. Diabetikern sollte geraten werden, ihren Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Beta-Rezeptorenblocker können bei Schilddrüsenüberfunktion Tachykardie-Symptome maskieren. Eine abrupte Beendigung der Therapie kann diese Symptome verstärken.

Atemwege
Bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen sollten Beta-Rezeptorenblocker mit Vorsicht angewendet werden, da die Bronchokonstriktion verstärkt werden kann.

Andere
Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese sollten Beta-Rezeptorenblocker nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung einnehmen.

Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen.

Hydrochlorothiazid

Eingeschränkte Nierenfunktion
Der volle Nutzen von Thiaziddiuretika kann nur erreicht werden, wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Eine mit Thiaziddiuretika assoziierte Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorkommen. Kumulative Effekte des 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 Glucosetoleranz 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, die eine Thiazid-Therapie erhalten, kann eine Hyperurikämie vorkommen oder eine Gicht ausgelöst werden.

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 herabsetzten und zu einer vorübergehenden und leichten Erhöhung des Serum-Calciums führen. Eine Hyperkalziämie 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 mit der Anwendung von Thiaziddiuretika berichtet.

Anti-Doping Test
Das in Nebivolol AbZ comp. 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 Winkelblockglaukom
Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Hydrochlorothiazid-Einnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofakoren, ein akutes Winkelblockglaukom 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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.
Patienten, die HCTZ 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 HCTZ 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 AbZ comp. 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 AbZ comp. zu:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

Nebivolol

Die folgenden Wechselwirkungen treffen generell auf beta-adrenerge Antagonisten zu.

Nicht empfohlene Kombinationen

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

Kalziumkanalantagonisten vom Verapamil-/Diltiazem-Typ: Ungünstiger Einfluss auf Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsleitung. Eine intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten mit Betablocker-Behandlung kann zu ausgeprägter Hypotonie und einem AV-Block führen (siehe Abschnitt 4.4).

Zentral wirkende Antihypertonika (Clonidin, Guanfacin, Moxonidin, Methyldopa, Rilmenidin): Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann die Herzinsuffizienz durch eine Reduktion des zentral-sympathischen Tonus (Reduktion der Herzfrequenz und der Auswurfleistung, Vasodilatation) verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4). Das abrupte Absetzen, besonders vor der Beendigung der Betablocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

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

Anästhetika – halogenierte Volatile: Bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern und Anästhetika können Reflextachykardien abgeschwächt und das Risiko für Hypotonie erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Als allgemeine Regel gilt, plötzliches Absetzen einer Betablocker-Behandlung ist zu vermeiden. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Nebivolol AbZ comp. erhält.

Insulin und orale Antidiabetika: Obwohl Nebivolol die Glucosespiegel nicht beeinflusst, kann die gleichzeitige Anwendung bestimmte Symptome einer Hypoglykämie (Palpitationen, Tachykardie) verschleiern. 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).

Baclofen (Spasmolytikum), Amifostin (Antineoplastisches Agens): Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva kann zu einer stärkeren Blutdrucksenkung führen. Deshalb sollte die Dosis der antihypertensiven Medikation entsprechend angepasst werden.

Zu überlegende Kombinationen

Digitalisglykoside: Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Erregungsleitungsdauer verlängern. Klinische Studien mit Nebivolol ergaben keinen klinischen Hinweis auf diese Wechselwirkung. Nebiovolol beeinflusst nicht die Kinetik von Digoxin.

Kalziumkanalantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Felodipin, Lacidipin, Nifedipin, Nicardipin, Nimodipin, Nitrendipin): Gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie vergrößern, und ein gesteigertes Risiko einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpleistung bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

Antipsychotika, Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Barbiturate und Phenothiazine): Die gleichzeitige Gabe kann die blutdrucksenkende Wirkung von Betablockern verstärken (additive Wirkung).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR): Kein Einfluss auf den blutdrucksenkenden Effekt von Nebivolol.

Sympathomimetika: Die gleichzeitige Anwendung kann der Wirkung von Beta-Rezeptorenblockern entgegenwirken. Beta-Rezeptorenblocker können zu ungehinderter α-adrenerger Wirksamkeit von Sympathomimetika mit sowohl α- als auch β-adrenergen Wirkungen führen (Gefahr von Hypertonie, schwerer Bradykardie und Herzblock).

Hydrochlorothiazid

Potenzielle Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid:

Nicht empfohlene gleichzeitige Verabreichung

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 AbZ comp. 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, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G Natrium oder Salicylsäurederivate). Daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Vorsicht erfordernde gleichzeitige Verabreichung

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): 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 Kalziumergänzungen 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 Arryhthmien begünstigen.

Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden: Bei gleichzeitiger Anwendung von Nebivolol AbZ comp. mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), wird ein regelmäßiges Überprüfen 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 Skelettmuskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin): Die Wirkung von nichtdepolarisierenden Skelettmuskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Antidiabetika (orale und Insulin): Eine Thiazid-Therapie kann die Glucosetoleranz 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.

Den Blutdruck erhöhende 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 von Thiaziddiuretika 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.

Cyclosporin: Gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von Gichtartigen Komplikationen erhöhen.

Iodhältige Kontrastmittel: Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung gibt es speziell mit hohen Dosen von Iodhältigen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für ein 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 Anwendung

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

Antipsychotika, tricyclische Antidepressiva, Barbiturate, Narkotika und Alkohol: die gleichzeitige Verabreichung von Nebivolol AbZ comp. mit diesen Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken und/oder zu orthostatischer Hypertonie führen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:

Nebivolol

Da das CYP2D6-Isoenzym am Metabolismus von Nebivolol beteiligt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die dieses Enzym hemmen, besonders Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin und Chinidin zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nebivolol führen, die mit einem erhöhten Risiko einer ausgeprägten Bradykardie und von Nebenwirkungen einhergehen.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin erhöhte die Nebivolol-Plasmaspiegel, ohne jedoch die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Ranitidin war ohne Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nebivolol. Unter der Voraussetzung, dass Nebivolol AbZ comp. zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird und ein Antacidum zwischen den Mahlzeiten, können beide Arzneimittel zusammen verordnet werden.

Die Kombination von Nebivolol mit Nicardipin erhöhte leicht die Plasmawerte beider Substanzen, ohne die klinische Wirkung zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von Alkohol, Furosemid oder Hydrochlorothiazid beeinflusste die Pharmakokinetik von Nebivolol nicht.
Nebivolol hat keine Wirkung auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Warfarin.

Hydrochlorothiazid

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

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

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen beeinflussen: die gleichzeitige Anwendung von PPI (Protonenpumpenhemmer) und anderen Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, ist aufgrund möglicher pharmakokinetischer Wechselwirkungen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Nebivolol AbZ comp. 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 schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben können. Im Allgemeinen reduzieren Beta-Rezeptorenblocker die Plazentadurchblutung, was mit einer Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abortus oder Frühgeburt in Verbindung gebracht wurde. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können beim Fötus und Neugeborenen vorkommen. Falls eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern notwendig ist, sind beta1-selektive Adrenozeptorenblocker zu bevorzugen.

Nebivolol sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Der utero-plazentale Blutfluss und das Größenwachstums des Fötus sollten überwacht werden, wenn die Behandlung mit Nebivolol als notwendig erachtet wird. Alternative Behandlungsmethoden sind zu erwägen, wenn es zu schädlichem Einfluss auf die Schwangerschaft oder den Fötus kommt. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind generell in den ersten drei Tagen zu erwarten.

Hydrochlorothiazid
Es gibt nur begrenzte Information über eine Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, speziell während des ersten Trimesters. Tierstudien geben nur unzureichend Auskunft.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es während des zweiten und dritten Trimesters den föto-plazentalen Blutstrom beeinträchtigen und Störungen wie Ikterus, Elektrolytkonzentrationsverschiebungen und Thrombozytopenie beim Fötus/Neugeborenen hervorrufen.

Hydrochlorothiazid sollte nicht verwendet werden bei Gestationsödemen, Gestationshypertonie oder Präeklampsie aufgrund des Risikos für ein reduziertes Plasmavolumen und plazentaler Unterdurchblutung, ohne dabei eine positive Wirkung auf den Verlauf der Krankheit zu haben.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Schwangeren eingesetzt werden, außer in seltenen Fällen, wo keine andere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nebivolol beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Tierversuche haben gezeigt, dass Nebivolol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die meisten Betablocker, im speziellen lipophile Wirkstoffe wie Nebivolol und seine aktiven Metaboliten werden in unterschiedlicher Menge in die Muttermilch ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird beim Menschen in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Thiazide, die in hohen Dosen extensive Diurese hervorrufen, können die Milchsekretion sogar unterdrücken. Die Verwendung von Nebivolol AbZ

comp. wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Nebivolol AbZ comp. während der Stillzeit verwendet 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 Untersuchungen zur Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Fahrzeuge gelenkt oder Maschinen bedient werden, ist jedoch zu bedenken, dass es fallweise während der antihypertensiven Therapie 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				Angioneurotisches Ödem, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Alpträume; Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, 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 Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe	Dyspepsie, Flatulenz, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		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 Beta-Rezeptorenblockern berichtet worden: Halluzinationen, Psychosen, Verwirrung, kalte/zyanotische Extremitäten, Raynaud-Syndrom, trockene Augen und okulo-mukokutane Toxizität vom Practolol-Typ.

Hydrochlorothiazid

Die beobachteten Nebenwirkungen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid alleine sind 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: Konvulsionen, unterdrückte Bewusstseinswahrnehmung, Koma, Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesien, Parese.

Augenerkrankungen: Gelbsehen, Verschwommensehen, Myopie (verstärkt), herabgesetzter Tränenfluss, Aderhauterguss (Häufigkeit nicht bekannt), akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo.

Herzerkrankungen: Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen.

Vaskuläre Erkrankungen: Orthostatische Hypotonie, Thrombose, Embolie, Schock.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Atemnot, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, pulmonales Ödem.
Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Diarrhoe, 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: Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung, 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

Es liegen keine Daten zu Überdosierung mit Nebivolol vor. Symptome einer Überdosierung mit Beta-Rezeptorenblockern sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und akute Herzinsuffizienz.

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

sind Nausea und Somnolenz. Hypokaliämie kann Muskelkrämpfen und/oder verstärken Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Verwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmter Antiarrhythmika führen.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung oder einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte der Patient unter ständiger Beobachtung bleiben und intensivmedizinisch behandelt werden. Die Blutglucose-Werte sollten kontrolliert werden. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufiger kontrolliert werden. Die Resorption von noch im Gastrointestinaltrakt befindlichem Wirksubstoff kann durch Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien verhindert werden. Künstliche Beatmung kann erforderlich werden. Bradykardie oder ein erhöhter Vagotonus sollten durch Verabreichung von Atropin oder Methylatropin behandelt werden.
Hypotonie und Schock sollten mit Plasma/Plasmaersatzmitteln und, falls erforderlich, mit Katecholaminen behandelt werden. Die Unausgewogenheit der Elektrolyte sollte korrigiert werden. Der β-blockierenden Wirkung kann durch langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid entgegen gewirkt werden, beginnend mit einer Dosis von etwa 5 Mikrogramm/min, oder Dobutamin, beginnend mit einer Dosis von 2,5 Mikrogramm/min, bis sich die erwartete Wirkung eingestellt hat. In refraktären Fällen kann Isoprenalin mit Dopamin kombiniert werden. Falls dieses Vorgehen nicht die erwünschte Wirkung herbeiführt, kann die intravenöse Verabreichung von 50 – 100 Mikrogramm/kg i.v. Glukagon in Betracht gezogen werden. Falls notwendig, sollte die Injektion innerhalb von 1 Stunde wiederholt und anschließend – wenn notwendig – eine i.v. Infusion von 70 Mikrogramm/kg/h Glukagon gegeben werden. In extremen Fällen einer therapieresistenten Bradykardie kann die Anwendung eines Schrittmachers erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC-Code: C07BB12

Nebivolol AbZ comp. ist eine Kombination von Nebivolol, einem selektiven β-Rezeptorantagonist, und Hydrochlorothiazid, einem Thiaziddiuretikum. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat eine additive hypertensive Wirkung, die den Blutdruck zu einem höheren Grad reduziert als eine der beiden Komponenten alleine.

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

- Es ist ein kompetitiver und selektiver β-Antagonist: dieser Effekt wird dem SRRR-Enantiomer (d-Enantiomer) zugeschrieben.
- Es hat milde vasodilatierende Eigenschaften, verursacht durch eine Wechselwirkung mit dem L-Arginin/Stickoxid-Stoffwechselweg.

Einmalige und wiederholte Gabe von Nebivolol reduziert die Herzfrequenz und den Blutdruck in Ruhe und bei Belastung, sowohl bei normotonen als auch hypertonen Patienten. Die antihypertensive Wirkung bleibt bei Langzeitbehandlung erhalten.

In therapeutischen Dosen wirkt Nebivolol nicht als α-adrenerger Antagonist.

Bei der Kurz und Langzeittherapie mit Nebivolol bei Hypertoniepatienten wird der systemische Gefäßwiderstand herabgesetzt. Trotz einer Reduktion der Herzfrequenz kann die Abnahme des

kardialen Outputs während Ruhe und bei Belastung aufgrund des erhöhten Schlagvolumens begrenzt sein.
Die klinische Relevanz dieser hämodynamischen Unterschiede im Vergleich mit anderen β1-Rezeptorenblocker ist noch nicht vollständig nachgewiesen.

Nebivolol steigert bei Hypertoniepatienten die durch Stickoxid vermittelte Gefäßreaktion auf Acetylcholin (Ac), die bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion reduziert ist.

Nichtklinische *In-vitro-* und *In-vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Nebivolol keine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufweist.

Nichtklinische *In-vitro-* und *In-vivo*-Untersuchungen 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.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Thiazide beeinflussen die renalen tubulären Mechanismen der Elektrolytreabsorption und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in annähernd gleichen Mengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und erhöht die Aldosteronausscheidung mit darauf folgendem Verlust von Kalium und Bikarbonat im Harn und Herabsenkung der Konzentration von Kalium im Serum. Bei Hydrochlorothiazid beginnt die Diurese nach rund 2 Stunden und erreicht den Peak nach rund 4 Stunden nach der Verabreichung während die Wirkung ungefähr 6-12 Stunden anhält.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs
Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-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 HCTZ: 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
Nach oraler Anwendung werden beide Nebivolol-Enantiomere rasch resorbiert. Die Resorption von Nebivolol wird durch Nahrung nicht beeinflusst; Nebivolol kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen 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. Bei Berücksichtigung der Summe aus unveränderter Substanz und aktiven Metaboliten beträgt die Differenz der maximalen Plasmakonzentrationen das 1,3- bis 1,4-fache.
Aufgrund der Unterschiede bei den Metabolisierungsraten sollte die Dosierung von Nebivolol AbZ comp. immer auf die individuellen Erfordernisse des Patienten eingestellt werden; langsame Metabolisierer können somit geringere Dosen benötigen.

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

Verteilung
Beide Nebivolol Enantiomere sind im Plasma überwiegend an Albumin gebunden. Die Plasmaeiweiß-Bindung beträgt für SRRR-Nebivolol 98,1 % und für RSSS-Nebivolol 97,9 %.

Biotransformation
Nebivolol wird umfangreich, zum Teil zu aktiven Hydroxy-Metaboliten, metabolisiert. Nebivolol wird über alizyklische und aromatische Hydroxylierungen, N-dealkylierung und Glucuronidierung metabolisiert; zusätzlich werden Glucoronide der Hydroxymetaboliten gebildet. Die Metabolisierung von Nebivolol durch aromatische Hydroxylierung erfolgt auf der Basis des CYP2D6-abhängigen genetischen oxidativen Polymorphismus.

Elimination
Bei den schnellen Metabolisierern betragen die Eliminationshalbwertszeiten der Nebivolol-Enantiomere im Mittel 10 Stunden. Bei den langsamen Metabolisierern sind diese 3 – 5-mal länger. Bei den schnellen Metabolisierern sind die Plasmaspiegel des RSSS-Enantiomeres leicht höher als die des SRRR-Enantiomeres.
Bei den langsamen Metabolisierern ist dieser Unterschied vergrößert. Bei den schnellen Metabolisierern beträgt die Eliminationshalbwertszeit der Hydroxymetaboliten für beide Enantiomere im Mittel 24 Stunden und ist bei den langsamen Metabolisierern ungefähr zweimal so groß.

Die Steady-state-Plasmaspiegel für Nebivolol werden bei den meisten Patienten (schnelle Metabolisierer) innerhalb von 24 Stunden, für die Hydroxymetaboliten nach einigen Tagen erreicht.

Eine Woche nach Verabreichung sind 38 % der Dosis renal und 48 % über die Faeces ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Nebivolol beträgt weniger als 0,5 % der Dosis.

<u>Hydrochlorothiazid</u>

Resorption
Hydrochlorothiazid wird nach oraler Einnahme gut resorbiert (65 bis 75 %). Die Plasmakonzentrationen sind im Bezug auf die verabreichte Dosis linear. Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist abhängig von der intestinalen Transitzeit, die erhöht wird, wenn die intestinale Transitzeit langsam ist, z. B. bei der gleichzeitigen Aufnahme von Nahrung. Bei Berücksichtigung der Plasmawerte für mindestens 24 Stunden wurde beobachtet, dass die Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt, und der Peakwert im Plasma innerhalb von 1 und 5 Stunden nach der Verabreichung auftritt.

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

Biotransformation
Hydrochlorothiazid wird nur sehr wenig 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 % der Menge Hydrochlorothiazid erscheint unverändert 3-6 Stunden nach oraler 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 pharmakologischen Sicherheit, wiederholte Dosistoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential der Einzelkomponenten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Polysorbat 80
Hypromellose (13,6 mPas)
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Citronensäure-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Opadry® weiß 03A 580004 (*5 mg/12,5 mg)*
Opadry® gelb 03A520012(*5 mg/25 mg)*
bestehend aus:
Hypromellose (6 mPas)
Titandioxid (E171)
Macrogol 40
Mikrokristalline Cellulose
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (*5 mg/25 mg)*

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/Alu-Blisterpackungen

Packungsgrößen:
28, 30, 50, 90 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
99692.00.00

Nebivolol AbZ comp. 5 mg/25 mg Filmtabletten
99693.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.Oktober 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.10.2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig