

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betapressin

Filmtabletten

Wirkstoff: Penbutololsulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 40 mg Penbutololsulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 99,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe, befilmte Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle Formen der Hypertonie (besonders labile, juvenile, essentielle und renale Hypertonie leichten bis mittleren Schweregrades); koronare Herzkrankheit (Angina pectoris, stenokardische Beschwerden), Zustand nach Herzinfarkt; hyperkinetisches Herzsyndrom und verwandte funktionelle kardiovaskuläre Störungen der hyperdynamen Form; tachykarde Rhythmusstörungen, z. B. Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

– Hypertonie

Die Therapie beginnt mit 1 x täglich 1 Tablette Betapressin. Ist der Blutdruck nach 4 – 6 Wochen Behandlung nicht ausreichend gesenkt, kann die Tagesdosis verdoppelt werden, das heißt auf morgens 2 Tabletten oder 2 x täglich 1 Tablette. Eine weitere Dosissteigerung bringt im Allgemeinen keinen zusätzlichen Effekt. In derartigen Fällen empfiehlt sich die Kombination mit einem Saluretikum, in schweren Fällen außerdem die Gabe eines Vasodilatators oder eines anderen Antihypertensivums.

– Herzerkrankungen

Die Therapie beginnt in der Regel mit 1 x täglich 1 Tablette Betapressin. In leichten Fällen kann auch 1 x täglich ½ Tablette ausreichen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf 2 Tabletten Betapressin ist nur in wenigen Fällen erforderlich. Die Tagesdosis kann als einmalige Dosis (in die-

sem Falle morgens) oder aufgeteilt in zwei Einzelgaben eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Betapressin Tabletten sollen zur Mahlzeit (bei Einmalgabe zum Frühstück) mit reichlich Flüssigkeit (½ bis 1 Glas) eingenommen werden.

Soll eine Behandlung mit Betapressin nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, dann sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen; andernfalls kann es zur Myokardischämie und zum Wiederauftreten von hoher Blutdruckwerte kommen.

4.3 Gegenanzeigen

Betapressin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Ruhepuls von weniger als 50 Schlägen/min
- sinuatrialem Block, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block 2. und 3. Grades
- manifester Herzinsuffizienz, sofern nicht medikamentös ausgeglichen
- Herzinfarkt mit niedrigem Füllungsdruck
- Schock
- ausgeprägter Hypotonie
- Prinzmetal-Angina
- Neigung zu Bronchospasmus (z. B. bei Bronchialasthma, chronischer Bronchitis, allergischer Rhinitis)
- peripheren Durchblutungsstörungen mit ischämischem Ruheschmerz und/oder Nekrosen
- Phäochromozytom, solange nicht mit α -Rezeptorenblockern vorbehandelt
- metabolischer Azidose
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6).

Die intravenöse Applikation von Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Betapressin behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Zum Einsatz von Betapressin bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- langsamem Puls (weniger als 60 Schläge/min)
- Patienten mit verzögerter Reizleitungsgeschwindigkeit im Herzen, z. B. verlängerter PQ-Zeit
- Patienten, die durch einen uner-

wünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet wären (z. B. mit relevanten Stenosen der Herzkranz- oder der hirnversorgenden Gefäße)

- Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, z. B. in den Beinen
- Patienten, die längere Zeit fasten oder bei denen sich in anderem Zusammenhang eine metabolische Azidose entwickeln kann
- Patienten mit latenter oder manifestem Diabetes mellitus (Verschlechterung der Stoffwechsellage möglich, außerdem kann es eher zu einer Hypoglykämie kommen und deren Warnzeichen, z. B. eine Tachykardie, können verschleiert sein).

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Beta-rezeptorenblockern, also auch von Betapressin, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Bei Allergikern mit bekannten schweren allgemeinen Reaktionen sowie bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie sollte die Indikation streng gestellt werden, da die adrenerge Gegenregulation unter Betablockade abgeschwächt sein kann.

– Herzinsuffizienz

Bevor ein Patient mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz Betapressin erhält, muss die Insuffizienz medikamentös ausgeglichen werden. Während der Behandlung mit Betapressin ist darauf zu achten, dass der Patient kompensiert bleibt.

– Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Betapressin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Betapressin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Betapressin wird ebenso wie seine frequenzsenkende Wirkung durch andere Medikamente mit gleichsinnigen Wirkungen verstärkt (z. B. ACE-Hemmer, Clonidin, Guanfacin, α -Methyldopa, Reserpin). Wird im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin ein Absetzen der Medikation erforderlich, so ist zuerst Betapressin und dann Clonidin abzusetzen, um einen überschießenden Blutdruckanstieg nach Absetzen von Clonidin zu vermeiden.

Gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika oder Kalziumantago-

nisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp kann die Tendenz zu kardialen Reizleitungs- und Rhythmusstörungen verstärken und zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einem starken Blutdruckabfall kommen.

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Kalziumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Betapressin behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

Narkosemittel und andere Mittel, die negativ inotrop wirken, können die entsprechende Wirkung von Betapressin verstärken; dies kann zu einem Blutdruckabfall führen. Die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung von Herzglykosiden kann verstärkt werden. Sympathomimetika können der Wirkung von Betapressin entgegenwirken. Die durchblutungsmindernden Eigenschaften von Mutterkornalkaloiden können verstärkt werden. Die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika kann verstärkt oder abgeschwächt werden.

Durch Allergene (z. B. Insektenstiche, Desensibilisierung) hervorgerufene allergische Reaktionen können – aufgrund einer abgeschwächten adrenergen Gegenregulation – in verstärkter Form auftreten (anaphylaktischer Schock!).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Schwangere sollen nicht mit Betapressin behandelt werden. Es müsste damit gerechnet werden, dass der Betablocker – an die werdende Mutter verabreicht – beim Embryo zu Wachstumsverzögerungen, beim Neugeborenen zu Bradykardie und Bronchospasmus führen kann.

Stillzeit

Mütter, die Betapressin nach der Entbindung erhalten, sollen vorsorglich abstillen (ob Penbutolol in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt).

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

Die Behandlung mit Betapressin bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder z. B. zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herz- und Kreislauferkrankungen

Betapressin kann zu unerwünschter Bradykardie, zu AV-Überleitungsstörungen, Herzinsuffizienz und zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen bzw. vorbestehende Störungen dieser Art verstärken. Die einen Blutdruckabfall begleitende Reflextachykardie kann abgeschwächt sein.

Eine Blutdrucksenkung (insbesondere bei unerwünscht starkem Blutdruckabfall) kann mit einer Beeinträchtigung von Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsvermögen einhergehen und mit Beschwerden wie Kopfdruck, Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, Schwächegefühl, Sehstörungen und Mundtrockenheit sowie mit orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen einhergehen.

Eine Angina pectoris kann ausgelöst oder verstärkt werden. Es kann zur Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik und – vor allem zu Behandlungsbeginn – zur Verstärkung der Beschwerden peripherer Durchblutungsstörungen (z. B. Claudicatio intermittens) kommen. Kältegefühl in den Extremitäten und Parästhesien können auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Es kann zu Mundtrockenheit, Schwinden, Kopfschmerz, Schwächegefühl, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Schlafstörungen und Albträumen sowie zu Verwirrtheit kommen.

Augenerkrankungen

Verminderter Tränenfluss (Vorsicht bei Kontaktlinienträgern), Bindehautentzündung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Vereinzelt kommt es unter Betapressin zu Atembeschwerden; vor allem bei Patienten mit Neigung zum Bronchospasmus können Bronchospasmen und schwere Atemnot ausgelöst werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Insbesondere zu Beginn der Behandlung Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Betarezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Betapressin kann zur Entstehung oder Verschlechterung einer metabolischen Azidose beitragen. Die Lipide im Blut (vor allem Triglyzeride) können ansteigen. Die Glukosetoleranz kann sich unter Betapressin vermindern; bei Diabetikern kann sich die Stoffwechsellage verschlechtern; ein latenter Diabetes kann erstmals in Erscheinung treten. Außerdem führt Betapressin zu einer verstärkten Hypoglykämieeigung (durch eine beeinträchtigte Gegenregulation), und deren Warnzeichen (z. B. Tachykardie) können abgeschwächt oder unterdrückt sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. in Form von allergischem Schnupfen oder Hautausschlägen, auftreten.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Beim Mann können Potenzstörungen auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Es kann zu psychischen Störungen (z. B. depressive Verstimmung und psychotische Zustände mit Angst und Halluzinationen) kommen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Als toxische Effekte von Betapressin können vor allem Bradykardie, Hypotonie und Dyspnoe durch Bronchospasmen auftreten, daneben gastrointestinale Störungen (Würgereiz, Erbrechen). Akute Überdosierung kann rasch zu einer schwer beherrschbaren, lebensbedrohlichen Kreislauf- und Ateminsuffizienz führen.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei nur kurz zurückliegender Einnahme kann versucht werden, die weitere systemische Aufnahme des Wirkstoffs durch Maßnahmen der primären Giftelimination (z. B. Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (z. B. medizinische Kohle) zu vermindern. Die Therapie der Penbutolol-Effekte oder Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von schweren Komplikationen können allgemeine und spezifische intensivmedizinische Überwachungs- und Therapiemaßnahmen (z. B. einen Herzschrittmacher) erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, nicht-selektiv
ATC-Code: C07AA23

Wirkweise

Penbutolol ist ein nicht-selektiver Beta-(Beta₁- und Beta₂-)Rezeptorenblocker. Penbutolol besitzt eine intrinsische sympathomimetische Wirkung.

Pharmakodynamische Charakteristika

Die betablockierende Potenz von Penbutolol beträgt etwa das Vierfache der von Propranolol. Eine orale Dosis unter 10 mg reduziert eine belastungsinduzierte Tachykardie auf etwa die Hälfte des Üblichen; eine maximale Blockierung wird nach Dosen von 10 bis 20 mg erreicht. Die stärkste Wirkung wird zwischen 1,5 und 3 Stunden nach oraler Gabe von Penbutolol gesehen. Bei einmal täglicher Gabe dauert die Wirkung über mehr als 24 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Penbutolol wird nach Einnahme von Betapressin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht und sind bei einmal täglicher Gabe im Bereich von 10 bis 40 mg dosisproportional. Es gibt keinen wesentlichen Unterschied in der Plasmahalbwertszeit zwischen jungen und älteren Gesunden und Dialysepatienten. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Gesunden 13 bis 28 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung von Penbutolol beträgt 99 %.

Der Metabolismus von Penbutolol bei Menschen schließt Konjugation und Oxidation ein. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Penbutolol wurde die Radioaktivität annähernd vollständig im Urin wieder gefunden; etwa 1/6 der Penbutolol-Dosis wurde als Penbutolol-Konjugat wieder gefunden, der Rest blieb unidentifiziert. Die Kinetik des aktiven freien Penbutolol ist bei eingeschränkter Nierenfunktion unverändert.

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von konjugiertem Penbutolol beträgt bei Gesunden etwa 20 Stunden, bei gesunden Älteren etwa 25 Stunden und bei Dialysepatienten etwa 100 Stunden. Bei niereninsuffizienten Patienten kann es also bei Mehrfachgabe zur Kumulation von konjugiertem Penbutolol kommen.

In Plasma und Urin wurde in geringen Mengen ein oxidativer Metabolit, 4-Hydroxyphenbutolol, nachgewiesen. Bei der Blockierung einer Isoproterenol-induzierten Rezeptoraktivität an der isolierten Meer-schweinchen-Trachea hat er 1/15 bis 1/8 der Aktivität von Penbutolol, am anästhesierten Hund hat er 1/8 bis die volle Aktivität von Penbutolol.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Penbutololsulfat hat eine große therapeutische Breite. Die akute Toxizität, berechnet in Form von LD₅₀-Werten, liegt nach oraler Verabreichung am Kaninchen bei 300 – 400 mg/kg KG, am Hund bei 300 mg/kg KG. Die Tiere verstarben innerhalb von 48 Stunden ohne besondere Symptome.

Subakute Toxizitätsuntersuchungen wurden an Ratten mit oral verabreichten Dosen bis zu 250 mg/kg KG/Tag, an Hunden bis zu 100 mg/kg KG/Tag durchgeführt, chronische an beiden Spezies mit Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag. Bei der täglichen Gabe von 200 mg/kg Körpergewicht fand sich bei den weiblichen Hunden ein Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, bei den männlichen Hunden ein Anstieg der GPT. Andere substanzspezifische Befunde wurden nicht erhoben.

Reproduktionstoxikologie

Penbutolol zeigte keine negativen Effekte auf Fertilität und allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit bei Mäusen, die mit Tagesdosen bis zu 20 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden, und bei Ratten, die mit Tagesdosen bis zu 172 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden.

Bei Ratten und Mäusen wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte beobachtet, die der Behandlung mit Penbutolol zugeschrieben werden konnten. Bei Kaninchen waren in allen oral geprüften Dosen (0, 2, 5 und 125 mg/kg Körpergewicht) die Placentagewichte leicht verringert. Die höchste Tagesdosis von 125 mg/kg Körpergewicht führte auch zu einer Zunahme der Häufigkeit von intrauterinem Fruchttod. Kontrollierte Studien an schwangeren Frauen existieren nicht.

In einer peri- und postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten führte Penbutolol in Dosen bis zu 40 mg/kg Körpergewicht täglich zu keiner Beeinträchtigung in der Entwicklung der Jungtiere. Bei Tagesdosen über 160 mg/kg Körpergewicht waren Geburtsgewicht und Überlebensrate der Jungtiere leicht verringert.

Mutagenität und neoplastisches Potenzial

Kanzerogenitätsuntersuchungen an Ratten und Mäusen zeigten keine kanzerogene Wirkung. Die Mutagenitätstests waren ebenfalls negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose
Maisstärke
Povidon K 25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/PVC-Blisterpackungen mit
20 Filmtabletten (N1)
50 Filmtabletten (N2)
100 Filmtabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

674.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. September 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig