

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Betasemid 40/20 mg
Betasemid mild 20/10 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betasemid 40/20 mg:

Jede Filmtablette enthält 40 mg Penbutololsulfat und 20 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Betasemid mild 20/10 mg:

Jede Filmtablette enthält 20 mg Penbutololsulfat und 10 mg Furosemid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Betasemid 40/20 mg:

Gelblichweiße Filmtablette, oblong mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Betasemid mild 20/10 mg:

Gelblichweiße, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, sofern eine Behandlung mit einem der Einzelwirkstoffe Penbutolol und Furosemid nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Kombinationsarzneimittel sollte nur nach vorheriger Dosistitration mit den Einzelkomponenten gegeben werden. Eventuell kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf das Kombinationsarzneimittel in Erwägung gezogen werden.

Betasemid mild 20/10 mg:

Bei mildem oder bei einem zuvor unbehandelten Hypertonus, bei dem man gleich mit der Kombinationstherapie beginnen möchte, empfiehlt sich zunächst die Behandlung mit Betasemid mild 20/10 mg.

Initial erhält der Patient täglich 1 Tablette. Bewirkt diese Dosis im Verlauf von 4 Wochen keine ausreichende Blutdrucksenkung, wird die Tagesdosis verdoppelt, das heißt der Patient erhält 2 Tabletten Betasemid mild 20/10 mg – morgens 2 oder 2-mal täglich 1 – oder es wird auf Betasemid 40/20 mg übergegangen.

Betasemid 40/20 mg:

In der Regel 1 Tablette täglich. Falls erforderlich, kann die Tagesdosis nach ca. 4 Wochen auf 2 Tabletten

erhöht werden. Eine weitere Dosissteigerung erscheint nicht sinnvoll. Stattdessen kann in besonders schweren Fällen zusätzlich ein anderes Antihypertonikum (z. B. ein Vasodilatator) verabreicht werden. In leichteren Fällen kann die Dosis auf ½ Tablette Betasemid 40/20 mg jeden Morgen reduziert werden, oder es wird auf Betasemid mild 20/10 mg übergegangen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollen nüchtern bzw. vor dem Essen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (½ – 1 Glas) eingenommen werden.

Um den erhöhten Blutdruck dauerhaft zu normalisieren, soll die Medikation nicht ohne Grund unterbrochen bzw. beendet werden.

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

Kinder

Zum Einsatz von Betasemid bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Betasemid darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Penbutolol, Furosemid, Sulfonamide oder Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- einem 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 und Schock,
- Hypovolämie oder Dehydratation,
- 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,
- terminaler Niereninsuffizienz (da die Dosierung der antihypertensiven Wirkstoffe in solchen Fällen individuell anzupassen ist bzw. andere Behandlungsmaßnahmen Vorrang haben) und Nierenversagen mit Anurie,
- Coma oder Präcoma hepaticum,
- metabolischer Azidose,
- schwerer Hypokaliämie,
- schwerer Hyponatriämie,
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei

Patienten, die mit Betasemid behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die Betarezeptorenblocker enthalten, also auch von Betasemid, 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 Betablockern abgeschwächt sein kann.

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 unerwünschten 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 latentem 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)
- Patienten mit Gicht
- Patienten mit einer Harnabflussbehinderung (z. B. bei Prostatahypertrophie), vor allem in der Anfangszeit der Behandlung
- Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Nierenfunktionseinschränkung
- Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom (Abschwächung der Wirkung und Verstärkung der Ototoxizität von Furosemid möglich).

Herzinsuffizienz

Bevor ein Patient mit manifester Herzinsuffizienz Betasemid erhält, muss die Insuffizienz medikamentös ausgeglichen werden.

Kontrolluntersuchungen

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Obwohl der Elektrolythaushalt unter Betasemid in der Regel ausgeglichen bleibt, empfiehlt es sich, wie generell bei der Therapie mit Saluretika, die Serumelektrolyte (insbesondere

Betasamid® 40/20 mg

Betasamid® mild 20/10 mg



Kalium, Natrium, Calcium, Chlorid) zunächst in mehrwöchigen, später in halbjährlichen Abständen zu kontrollieren. Bei Kaliumverlusten (Erbrechen, Diarrhö, Laxanzienabusus) oder Kaliummangel infolge Begleiterkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Nephrose) oder Begleitmedikation (z. B. Digitalis, Kortikoide) ist eine kaliumreiche Kost oder medikamentöse Kaliumsubstitution angezeigt.

Blutzucker, Serumharnsäure, Harnstoff und Kreatinin sind regelmäßig zu überwachen. In Fällen, in denen die Serumharnsäurewerte ständig über 8 – 9 mg/dl liegen oder Gichtsymptome vorliegen, ist die Gabe eines Harnsäuresenkens (z. B. Allopurinol) erforderlich.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Betasamid wird ebenso wie seine frequenzsenkende Wirkung durch andere Medikamente mit gleichsinnigen Wirkungen verstärkt (z. B. ACE-Hemmer, Reserpin, α -Methyldopa, Clonidin, Guanfacin). Insbesondere bei Kombination mit ACE-Hemmern kann es unter bestimmten Umständen zu starken Blutdruckabfällen bis hin zum Schock kommen; dies kann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen (selten bis zum akuten Nierenversagen). Gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika sowie Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp können die Tendenz zu AV-Überleitungsstörungen und Arrhythmien verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Calciumantagonisten vom Nifedipintyp kann es zu einem starken Blutdruckabfall kommen.

Hinweis:

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

Die durchblutungsmindernden Eigenschaften von Mutterkornalkaloiden können zunehmen. Wird im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonidin ein Absetzen der Medikation erforderlich, so ist zuerst Betasamid und dann Clonidin abzusetzen, um einen überschießenden Blutdruckanstieg nach Clonidin-Absetzen zu vermeiden. Narkosemittel und andere Medikamente, die negativ inotrop wirken, können die entsprechende Wirkung von Penbutolol verstärken; dies kann zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen.

Bei Diabetikern, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) behandelt werden, ist zu bedenken, dass Betasamid die blutzuckersenkende Wirkung verstärken oder auch abschwächen kann; außerdem können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiert werden. Durch Allergene (Insektenstiche, Desensibilisierung) hervorgerufene allergische Reaktionen können – aufgrund einer abgeschwächten adrenergen Gegenregulation – in verstärkter Form auftreten (anaphylaktischer Schock).

Bei gleichzeitiger Anwendung eines Kortikoids, von Carbenoxolon, größerer Mengen Lakritze oder übermäßigem Gebrauch von Laxanzien kann die Tendenz zu Kaliummangel verstärkt werden. Die Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber Herzglykosiden kann durch Betasamid verstärkt werden (negative Chronotropie und Dromotropie, Arrhythmie). Wirkungen und Nebenwirkungen hoher Dosen von Salicylaten, Theophyllin und kurareartigen Muskelrelaxanzien werden möglicherweise durch den Furosemid-Anteil in Betasamid verstärkt. Die Ausscheidung von Lithiumsalzen wird vermindert; dies kann zu einem Anstieg des Serum-Lithiumspiegels führen und die Gefahr kardio- und neurotoxischer Lithiumeffekte erhöhen (bei Patienten, die mit Lithiumsalzen behandelt werden, Lithiumspiegel überwachen).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Indometacin) können die Wirkung von Betasamid abschwächen und bei Hypovolämie zu einem Nierenversagen führen. Sympathomimetika, Probenecid und Phenytoin können die Wirkung vermindern. Die zeitgleiche Einnahme von Betasamid und Sucralfat ist zu vermeiden, da Sucralfat die Resorption von Furosemid vermindert und somit dessen Wirkung abschwächt.

Möglicherweise können die schädigenden Effekte nephrotoxischer Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, einige Cephalosporine, Polymyxine) durch Betasamid verstärkt werden. Bei Patienten mit antibiotikainduzierter Nierenschädigung sollte Betasamid mit Vorsicht eingesetzt werden. Furosemid kann die ototoxische Wirkung von Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin) und anderen ototoxischen Arzneimitteln verstärken. Auftretende Hörstörungen können irreversibel sein. Daher dürfen solche Mittel nur bei Vorliegen zwingender Gründe gleichzeitig mit Betasamid angewendet werden. Es wurden einzelne Fälle beschrieben, in denen es nach intravenöser Gabe von Furosemid innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Chloralhydrat zu Hitzegefühl, Schweißausbruch und Tachykardie kam. Eine solche Reaktion könnte auch mit Betasamid auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Betasamid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

In der Stillzeit ist zu beachten, dass Furosemid die Laktation hemmt. Mütter, die Betasamid nach der Entbindung erhalten, sollen vorsorglich abstillen.

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

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 ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten kommt es zu Eosinophilie und Blutbildveränderungen wie hämolytische Anämie, Leukopenie, Agranulozytose oder aplastische Anämie, gelegentlich Thrombopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische oder anaphylaktoid Reaktionen auf Furosemid (z. B. Schock) sind selten und bisher nur nach intravenöser Gabe beschrieben. Weitere seltene furosemidbedingte Reaktionen können sein: Fieber, Vaskulitis, interstitielle Nephritis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Furosemid ist diuretisch wirksam und führt häufig zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium sowie Chlorid). Die harntreibende Wirkung kann zu Hypovolämie und Dehydratation führen oder beitragen, insbesondere bei älteren Patienten. Um dies zu vermeiden, ist es wichtig, unerwünschte Flüssigkeitsverluste auszugleichen (z. B. bei Erbrechen oder Durchfall, starkem Schwitzen). Ein stärkerer Flüssigkeitsmangel kann zu Hämokonzentration mit Neigung zur Entwicklung von Thrombosen führen.

Eine Störung im Elektrolythaushalt (Elektrolytmangel) kann sich äußern in Beschwerden wie verstärktem Durst, Appetitlosigkeit, Muskelkrämpfen, Tetanie (in Form von Muskelschwäche), Herzrhythmusstörungen oder auch in Form von Magen-Darm-Beschwerden. Insbesondere stärkere Elektrolytstörungen müssen ausgeglichen werden.

Furosemid kann zur Entstehung oder Verschlechterung einer metabolischen Alkalose (z. B. bei dekompensierter Leberzirrhose), Penbutolol zur Entstehung oder Verschlechterung einer metabolischen Azidose beitragen.

Cholesterin und Triglyzeride im Blut können ansteigen.

Betasemid kann die Glukosetoleranz vermindern. Bei Diabetikern kann dies die Stoffwechsellage verschlechtern; selten kann ein latenter Diabetes erstmals in Erscheinung treten. Penbutolol führt außerdem zu einer verstärkten Hypoglykämieeigung (durch eine beeinträchtigte Gegenregulation), und deren Warnzeichen (z. B. Tachykardie) können abgeschwächt oder unterdrückt sein.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich können Parästhesien auftreten.

Penbutolol kann häufig zu Kopfschmerz, gelegentlich zu Schwitzen, Schwächegefühl, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Schlafstörungen und Albträumen führen.

Augenerkrankungen

Die Blutdrucksenkung verursacht gelegentlich Sehstörungen.

Durch Penbutolol kann es selten zu vermindertem Tränenfluss kommen (Vorsicht bei Kontaktlinsenträgern), in seltenen Fällen kann eine Bindehautentzündung auftreten.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten kann es unter Furosemid zu meist reversiblen Hörstörungen und Tinnitus, vor allem bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion und bei parenteraler Anwendung infolge von schneller intravenöser Injektion, kommen.

Herz-/Kreislaufkrankungen

Penbutolol kann häufig zu unerwünschter Bradykardie und zu einem übermäßigen Blutdruckabfall, gelegentlich zu AV-Überleitungsstörungen und Herzinsuffizienz führen bzw. vorbestehende Störungen dieser Art verstärken. Die einen Blutdruckabfall begleitende Reflextachykardie kann abgeschwächt sein. Selten kann eine Angina pectoris ausgelöst oder verstärkt werden.

Die Blutdrucksenkung (insbesondere bei unerwünscht starkem Blutdruckabfall) kann mit einer Beeinträchtigung von Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsvermögen einhergehen und häufig mit Beschwerden wie Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, sowie mit orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen einhergehen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich kann ein Kältegefühl in den Gliedmaßen auftreten.

In Einzelfällen können sich eine Raynaud-Symptomatik und – vor allem zu Behandlungsbeginn – die Beschwerden peripherer Durchblutungsstörungen (z. B. einer Claudicatio intermittens) verstärken.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Vereinzelt kommt es unter Penbutolol 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 können gelegentlich Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung auftreten. Unter Furosemid kann es in Einzelfällen zu einer akuten Pankreatitis kommen. Gelegentlich kann Penbutolol zu Mundtrockenheit führen.

Die Blutdrucksenkung verursacht selten Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Reaktionen (z. B. allergische) an Haut und Schleimhäuten treten unter Betasemid selten auf (z. B. in Form von Juckreiz, Urtikaria und anderen Hautausschlägen, als blasige Hauterscheinung, als Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Purpura oder als allergische Rhinitis).

Darüber hinaus kann eine erhöhte Photosensibilität auftreten.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Eine Störung im Elektrolythaushalt kann zu Muskelkrämpfen, Tetanie, in Form von Muskelschwäche, führen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Eine verstärkte Harnproduktion kann bei Patienten mit Behinderung des Harnabflusses zu Beschwerden bzw. deren Zunahme führen, bei Blasenentleerungsstörungen (z. B. bei Prostatahyperplasie oder Harnröhrenverengung) kann es im äußersten Fall zur Harnsperre mit Blasenüberdehnung kommen.

Unter der Behandlung mit Betasemid kann es im Blut zu einem vorübergehenden Anstieg von Kreatinin und Harnstoff kommen, ebenso häufig die Harnsäurekonzentration. Vor allem bei Patienten mit bereits erhöhter Harnsäure kann letzteres zu Gichtanfällen führen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten können beim Mann Potenzstörungen auftreten.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Bei akuter Überdosierung kann es durch Penbutolol in erster Linie zu Bradykardie, Hypotonie und Bronchospasmus kommen; daneben ist mit gastrointestinalen Störungen zu rechnen. Als Furosemid-Effekte kann es zu klinisch relevanten Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten und als deren Folgen zu Hypovolämie und Dehydratation, Hämokonzentration und Herzrhythmusstörungen kommen. Solche Störungen können rasch in eine schwer beherrschbare, lebensbedrohliche Kreislauf- und Ateminsuffizienz münden.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei nur kurz zurückliegender Einnahme kann versucht werden, die weitere systemische Aufnahme der Wirkstoffe durch Maßnahmen der primären Giftelimination (z. B. Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (z. B. medizinische Kohle) zu vermindern. Die Therapie der Penbutolol- und Furosemid-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: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, nicht selektiv, und andere Diuretika
ATC-Code: C07CA23

Wirkungsweise

Penbutolol: Penbutolol ist ein nicht-selektiver Beta-(Beta-1- und Beta-2-)Rezeptorenblocker. Penbutolol besitzt eine intrinsische sympathomimetische Wirkung.

Furosemid: Furosemid ist ein Schleifendiuretikum, das – allein verabreicht – zu einer rasch einsetzenden, vergleichsweise starken und kurzen Diurese führt.

Die antihypertensive Wirksamkeit von Furosemid beruht auf der Steigerung der Natriumausscheidung, auf einer Blutvolumenabnahme und auf einer Verminderung der Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize.

Pharmakodynamische Charakteristika

Penbutolol: Die betablockierende Potenz von Penbutolol beträgt etwa das Vierfache der von Propranolol. Eine

Betasemid® 40/20 mg Betasemid® mild 20/10 mg



orale Dosis von weniger als 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.

Furosemid: Die Diurese setzt innerhalb einer Stunde nach oraler Gabe von Furosemid ein. Der stärkste Effekt ist während der ersten oder zweiten Stunde zu beobachten. Der diuretische Effekt dauert 6 bis 8 Stunden an.

Die Dosis-Wirkungskurve zeigt über einen großen Dosisbereich einen linearen Verlauf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Penbutolol: Penbutolol wird nach oraler Gabe 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 beim Gesunden 13 bis 28 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Penbutolol beträgt 99 %.

Der Metabolismus von Penbutolol beim Menschen schließt Konjugation und Oxidation ein. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Penbutolol wurde die Radioaktivität annähernd vollständig im Urin wiedergefunden; etwa 1/6 der Penbutolol-Dosis wurde als Penbutolol-Konjugat wiedergefunden, 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-Hydroxypenbutolol, nachgewiesen. Bei der Blockierung einer Isoproterenol-induzierten Rezeptoraktivität an der isolierten Meerschweinchen-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.

Furosemid: Furosemid wird rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und zeigt dabei an gesunden Probanden eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von 60 bis 70 % der applizierten Dosis. Die Bioverfügbarkeit bei Patienten hängt von Grund- und Begleitkrankheiten ab und kann

auf weniger als 30 % reduziert sein (z. B. bei nephrotischen Syndrom).

Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Gabe nach etwa einer Stunde gemessen. Das relative Verteilungsvolumen liegt für Kinder und Erwachsene bei 0,2 l/kg Körpergewicht.

Furosemid ist stark (> 98 %) an Plasma-eiweiß gebunden (hauptsächlich an Albumin). Es wird vorwiegend unverändert ausgeschieden. Der einzige bedeutsame Metabolit ist das Ester-glukuronid, das sich zu 10 (bis 29) % im Urin wieder findet.

Die mittlere renale Clearance bei gesunden Probanden erreicht etwa 2/3 der Gesamtklearance, während 1/3 der Furosemiddosis auf nicht-renalem Weg ausgeschieden wird. Wegen der hohen Eiweißbindung erfolgt die renale Ausscheidung im Wesentlichen dadurch, dass Furosemid über das proximal vorhandene Anionentransportsystem aktiv in das Tubululumen sezerniert wird. Die Serumeliminationskinetik lässt sich meist mit einem Zweikompartmentmodell beschreiben.

Die terminale Halbwertszeit von Furosemid nach i.v.-Applikation beträgt etwa 1 bis 1,5 Stunden.

Betasemid: Als Ausdruck einer langsameren Resorption verlaufen bei gemeinsamer Verabreichung von Penbutolol und Furosemid die Serumkonzentrationskurven beider Wirkstoffe flacher als nach deren alleiniger Gabe. Die maximalen Serumkonzentrationen sind daher niedriger und werden später erreicht. Diese Unterschiede in der Resorption sind Folge einer Interaktion zwischen den beiden Wirkstoffen.

Nach Maßgabe der Fläche unter den Serumkonzentrationskurven innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einnahme ist Penbutolol aus der Kombination ähnlich bioverfügbar wie Penbutolol aus dem Monopräparat. Die Bioverfügbarkeit von Furosemid aus der Kombination und Furosemid aus dem Monopräparat ist nach Maßgabe der Fläche unter den Serumkonzentrationskurven innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einnahme nahezu gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Penbutolol: Penbutolol hat eine große therapeutische Breite. Die akute Toxizität, berechnet in Form von LD₅₀-Werten, liegt nach oraler Verabreichung am Kaninchen bei 300 bis 400 mg/kg Körpergewicht. Die Tiere starben nach 48 Stunden ohne besondere Symptome.

Studien zur subakuten Toxizität wurden an Ratten mit oral verabreichten Dosen bis zu 250 mg/kg Körpergewicht täglich, an Hunden mit bis zu 100 mg/kg Körpergewicht täglich durchgeführt, chronische an beiden Spezies mit Tagesdosen bis 200 mg/kg Körpergewicht. Bei der täglichen Gabe von 200 mg/kg Körpergewicht

fand sich bei den weiblichen Hunden ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum, bei den männlichen Hunden ein Anstieg der GPT. Andere substanzspezifische pathologische Befunde wurden nicht erhoben.

Furosemid: Die orale LD₅₀ von Furosemid liegt bei Mäusen und Ratten zwischen 1050 und 4600 mg/kg Körpergewicht, beim Meerschweinchen bei 243 mg/kg Körpergewicht.

Bei Ratten und Hunden traten nach 6- bzw. 12-monatiger Anwendung in den hohen Dosisgruppen (10- bis 20faches der humantherapeutischen Dosis) Veränderungen an der Niere (u. a. lokale Fibrosierung, Kalzifizierung) auf.

Penbutolol-Furosemid: Furosemid schwächt die Toxizität von Penbutolol ab. Die folgende Tabelle zeigt die akute Toxizität der Kombination Penbutolol/Furosemid im Verhältnis 2:1 im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen an der Ratte:

	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht p.o.)
Penbutololsulfat/Furosemid	2832
Penbutolol	1756
Furosemid	7537

Untersuchungen zur Langzeittoxizität wurden an Ratten und Rhesusaffen durchgeführt. Die Anwendungsdauer betrug jeweils 6 Monate.

Die Versuche an Ratten wurden mit Tagesdosen bis 120 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Nach der täglichen Applikation nahm regelmäßig die Speichelsekretion zu. Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch verliefen normal. Einzelne Tiere starben interkurrent an Kreislaufversagen. Unter der Dosierung von 120 mg/kg Körpergewicht täglich waren im Serum der männlichen Tiere die Konzentrationen von Kalium, anorganischem Phosphat, GPT und alkalischer Phosphatase erniedrigt, die der Harnsäure erhöht. Die Werte lagen jedoch im mittleren Streubereich des verwendeten Tierstammes. Alle übrigen Parameter ließen keinen Einfluss der Wirkstoffe erkennen.

Bei den Untersuchungen an Affen wurden bis zu 60 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht. Die Substanzkombination wirkte bei den Tieren diuretisch. Unter einer Dosierung von täglich 30 bzw. 60 mg/kg Körpergewicht fanden sich vereinzelt Defäkationsstörungen, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, Verminderung von Serumchlorid und -kalium oder ein vorübergehender Anstieg des Hämatokrit. Bei der Sektion zeigte sich nach diesen hohen Dosierungen, dass das Herzgewicht geringfügig abgenommen hatte. Außerdem wurden subkapsuläre Ödeme in den Nieren festgestellt. Bei einzelnen Tieren der 60 mg-Gruppe waren Tubulusatrophien in der Nierenrinde und Veränderungen der Knochenstruktur entstanden.

Ototoxizität

Furosemid: Furosemid kann Transportvorgänge an der Stria vascularis des Innenohrs beeinträchtigen, wodurch eine im Allgemeinen reversible Hörstörung hervorgerufen werden kann.

Reproduktionstoxikologie

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

Furosemid: Tägliche orale Gabe von 90 mg Furosemid pro kg Körpergewicht führte zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten, tägliche orale Gabe von 200 mg Furosemid pro kg Körpergewicht zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Mäusen.

Furosemid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut 100 % der maternalen Serumkonzentration. Bisher sind keine Fehlbildungen beim Menschen bekannt geworden, die mit einer Furosemid-Exposition in Zusammenhang stehen könnten. Es liegen jedoch zur abschließenden Beurteilung einer eventuellen schädigenden Wirkung auf den Embryo/Fetus keine ausreichenden Erfahrungen vor. Im Feten kann dessen Urinproduktion in utero stimuliert werden.

Bei der Behandlung von Frühgeborenen mit Furosemid wurde das Auftreten von Urolithiasis beobachtet. Untersuchungen an Neugeborenen von Ratten, die an den Tagen 7 – 11 und 14 - 18 der Trächtigkeit mit einer Dosis von 75 mg Furosemid pro kg Körpergewicht behandelt wurden, haben eine verminderte Zahl von differenzierten Glomeruli gezeigt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Zu Furosemid liegen sowohl positive als auch negative Testergebnisse an Bakterien und Säugerzellen *in vitro* vor. Eine Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen wurde erst im zytotoxischen Konzentrationsbereich beobachtet. In einer Kanzerogenitätsstudie wurde bei weiblichen Mäusen eine erhöhte Inzidenz an Karzinomen der Milchdrüse beobachtet, allerdings nur in einer Dosierung, die 17,5fach die humantherapeutische Dosis von 600 mg überstieg. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten trat bei einer täglichen Dosis von 15 mg/kg eine marginal erhöhte Inzidenz seltener Tumoren bei männlichen Ratten auf, nicht jedoch bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag. Diese Befunde werden als zufallsbedingt angesehen.

Aufgrund epidemiologischer Daten kann Furosemid nicht als kanzerogen für den Menschen klassifiziert werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon 25000, Talkum, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Titandioxid (E 171), Macrogol 8000, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Betasemid 40/20 mg:
5 Jahre

Betasemid mild 20/10 mg:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterverpackungen

Betasemid 40/20 mg:
30 Filmtabletten (N1)
60 Filmtabletten (N2)
100 Filmtabletten (N3)
Betasemid mild 20/10 mg:
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 ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Betasemid 40/20 mg:
1764.00.00

Betasemid mild 20/10 mg:
1764.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Betasemid 40/20 mg:
Datum der Zulassung:
18. August 1981

Datum der Verlängerung:
15. November 2006

Betasemid mild 20/10 mg:
Datum der Zulassung:
5. September 1984

Datum der Verlängerung:
15. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig