

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bresben® 25/10 mg Retardkapseln
 Bresben® 50/20 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Atenolol und Nifedipin

Bresben 25/10 mg
 1 Retardkapsel enthält:
 25 mg Atenolol
 10 mg Nifedipin (retardiert)

Bresben 50/20 mg
 1 Retardkapsel enthält:
 50 mg Atenolol
 20 mg Nifedipin (retardiert)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardkapsel

Bresben 25/10 mg
 Undurchsichtige, gefärbte Hartgelatine-kapsel; ein Kapselteil ist orangebraun, der andere Kapselteil rotbraun gefärbt.

Bresben 50/20 mg
 Undurchsichtige, rotbraun gefärbte Hartgelatine-kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn eine Therapie mit Atenolol oder retardiertem Nifedipin alleine nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksenkung geführt hat, und sich der Blutdruck nach Dosistitration mit Atenolol und retardiertem Nifedipin stabilisiert hat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1-mal täglich morgens eine Retardkapsel Bresben 25/10 mg einnehmen. Wird mit dieser Dosis keine Blutdrucknormalisierung erreicht, 1-mal täglich morgens 1 Retardkapsel Bresben 50/20 mg bzw. je 1 Retardkapsel Bresben 25/10 mg morgens und abends. Eine Dosiserhöhung sollte erst nach 3 Wochen erfolgen.

Grundsätzlich sollte eine blutdrucksenkende Behandlung mit der jeweils niedrigsten vorgesehenen Dosis eines Einzelwirkstoffs begonnen und bei Bedarf langsam gesteigert werden. Die fixe Kombination sollte erst nach vorangegangener Therapie mit Atenolol oder retardiertem

Nifedipin angewendet werden, falls durch den entsprechenden Einzelwirkstoff kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt werden konnte.

Die Retardkapseln sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Dies sollte am besten nach der Mahlzeit, z. B. nach dem Frühstück, erfolgen. Die Behandlung mit Bresben ist in der Regel eine Langzeittherapie. Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung darf nur auf ärztliche Anordnung erfolgen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Keine Änderung der Dosierung bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion.

Beim Vorliegen einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min) darf die fixe Kombination aus Atenolol und Nifedipin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Ein Übergang auf die Einzelkomponenten ist notwendig, wobei die Atenolol-Dosierung der Nierenfunktion angepasst werden muss.

Grapefruitsaft:

Durch die Einnahme von Bresben zusammen mit Grapefruitsaft kann der blutdrucksenkende Effekt von Bresben verstärkt werden. Nach regelmäßigem Genuss von Grapefruitsaft kann dieser Effekt für mindestens 3 Tage nach dem letzten Trinken von Grapefruitsaft anhalten. Der Genuss von Grapefruit und Grapefruitsaft sollte daher während der Anwendung von Bresben vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Bresben darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Nifedipin, Atenolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. und III. Grades
- Sinusknotensyndrom
- SA-Block
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- instabiler Angina pectoris
- unbehandeltem Phäochromozytom
- innerhalb der ersten 4 Wochen nach akutem Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI)
- Bradykardie
- kardiogenem Schock
- schweren peripheren Durchblutungsstörungen
- obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Hypotonie
- Aortenstenose
- metabolischer Azidose
- stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min)
- schwerer Leberinsuffizienz

- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe)
- gleichzeitiger Gabe von Rifampicin, da infolge von Enzyminduktion möglicherweise der für eine ausreichende Wirk-samkeit erforderliche Nifedipinplasma-spiegel nicht erreicht wird
- Schwangerschaft (siehe auch 4.6)
- Stillzeit (siehe auch 4.6)
- Kindern (mangels Therapieerfahrungen).

Die intravenöse Applikation von Calcium-antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Bresben behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades, da Atenolol einen verlangsamenden Effekt auf die Erregungsleitung hat. Die Eigenschaften der Nifedipin-Komponente in Bresben wirken allerdings in gewissem Umfang dem negativ dromotropen Effekt von Atenolol entgegen.
- strengem Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten oder häufigen hypoglykämischen Episoden, da die Symptome des erniedrigten Blutzuckers (insbesondere der schnelle Puls) verschleiert werden können. Die Nifedipin-Komponente hat keinen diabetogenen Effekt. In Akutstudien mit Nifedipin wurden in seltenen Fällen vorübergehende Erhöhungen des Blutzuckerspiegels beobachtet.
- Patienten mit peripheren Gefäßerkrankungen, da Betablocker-Symptome von arteriellen Durchblutungsstörungen auslösen oder verschlechtern (bis hin zu Gangrän) können. Bei Patienten mit Claudicatio intermittens oder Raynaud-Syndrom kann es zu einer Verstärkung der Symptomatik kommen. Bei Patienten mit schweren peripheren Gefäßerkrankungen ist Bresben kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit behandeltem Phäochromocytom darf Bresben erst nach Alphablockade eingesetzt werden. Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darf Bresben nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden (siehe auch 4.2).

Bei Patienten mit Psoriasis in der Eigen- und Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die β -Rezeptorenblocker enthalten, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

β -Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht, überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können vermehrt z.T. verstärkte Angina-pectoris-Anfälle auftreten.

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie ist Vorsicht geboten, da ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation entstehen kann.

Bresben kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Atenolol verringert die Herzfrequenz. Diesem Effekt wird jedoch durch die Eigenschaften der Nifedipin-Komponente von Bresben entgegengewirkt. In seltenen Fällen kann ein Patient Symptome entwickeln, die auf eine niedrige Herzfrequenz zurückzuführen sind. Eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

Ein Absetzen der Therapie mit Bresben sollte besonders bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen. Dazu sollte Bresben durch den Wirkstoff Atenolol ersetzt und danach schrittweise die Dosis verringert werden. Bei einem kleinen Teil der Patienten treten zu Beginn der Behandlung mit Bresben Schmerzen ischämischer Natur auf, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machen.

Patienten mit bronchospastischen Atemwegserkrankungen sollten aufgrund der Erhöhung des Atemwegwiderstandes generell keine Betablocker erhalten. Obwohl es sich bei Atenolol in Bresben um einen Beta-1-selektiven Betablocker handelt, ist die Selektivität nicht absolut, und eine Beeinflussung des Atemwegwiderstandes kann auftreten. Daher ist höchste Vorsicht bei Patienten mit bronchospastischen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen geboten, und es sollte die niedrigst mögliche Bresben-Dosis angewendet werden. Wenn eine Erhöhung

des Atemwegwiderstandes auftritt, sollte die Therapie mit Bresben abgebrochen werden und, wenn nötig, eine Therapie mit den üblichen Bronchodilatoren wie Salbutamol oder Fenoterol erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen geboten. Bresben ist bei AV-Block II. und III. Grades, SA-Block sowie Sinusknotensyndrom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden, ggf. kann eine Dosisreduktion notwendig sein.

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Narkosemitteln und Bresben geboten. Der Anästhesist muss über die Bresben-Therapie informiert werden, und es sollten Anästhetika mit möglichst geringer negativ inotroper Aktivität ausgewählt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Narkosemitteln können zu einer Abschwächung der reflektorischen Tachykardie und zu einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen. Narkosemittel, die myokardiale Depression hervorrufen können, sollten vermieden werden.

Die Anwendung von Bresben kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Laktasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bresben nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind beschrieben worden:

Beeinflussung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparatgruppen durch Bresben

- Insulin, orale Antidiabetika:
Verstärkung einer Hypoglykämie. Die Symptome einer Hypoglykämie, besonders der schnelle Puls (Tachykardie) und Tremor, sind maskiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.
- Reserpin, Alphanethyldopa, Guanethidin, Guanfacin, Herzglykoside, Clonidin:
Stärkeres Absinken der Herzfrequenz bzw. Verzögerung der Erregungsleitung am Herzen. Betablocker können eine Rebound-Hypertonie nach Absetzen von Clonidin verstärken und eine hypertensive Krise herbeiführen. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung der

beiden Arzneimittel die Betablocker-Therapie mehrere Tage vor dem Absetzen von Clonidin beendet werden. Bei Ersetzen einer Clonidin-Therapie durch eine Betablocker-Therapie darf mit der Anwendung des Betablockers erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin begonnen werden.

- Chinidin:
Wirkungsverminderung des Chinidins. In Einzelfällen wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und Chinidin eine verminderte Chinidin-Plasmakonzentration oder, nach Absetzen des Nifedipins, ein deutlicher Anstieg der Chinidin-Plasmakonzentration beobachtet. Daher wird empfohlen, die Chinidin-Plasmakonzentration zu überwachen und, wenn nötig, die Chinidin-Dosis anzupassen, wenn eine zusätzliche Bresben-Therapie begonnen oder beendet wird.
- Digoxin:
Die gleichzeitige Anwendung von Bresben und Digoxin kann zu einer verminderten Digoxin-Clearance und dadurch zu einer erhöhten Digoxin-Plasmakonzentration führen. Die Digoxin-Plasmakonzentration sollte daher kontrolliert und der Patient auf Symptome einer Überdosierung überwacht werden. Wenn nötig, sollte unter Berücksichtigung der Digoxin-Plasmakonzentration eine Reduzierung der Glykosid-Dosis vorgenommen werden.
- Theophyllin:
Erhöhung des Theophyllinspiegels.
- Vincristin:
Nifedipin vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.
- Cephalosporine (z. B. Cefixim):
Erhöhung der Cephalosporinspiegel durch Nifedipin.
- Periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin):
Verstärkung und Verlängerung der neuromuskulären Blockade (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Bresben).
- Andere blutdrucksenkende Arzneimittel: Bresben kann bei gleichzeitiger Anwendung die blutdrucksenkenden und die herzfrequenzmodulierenden Wirkungen folgender Arzneimittel beeinflussen:
 - Diuretika
 - Betablocker
 - ACE-Inhibitoren
 - Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptor-Antagonisten
 - Andere Calciumantagonisten
 - Alpha-Rezeptoren-Blocker
 - PDE5-Inhibitoren
 - Anti-Symptomimetika

• Tacrolimus:

Für Tacrolimus wurde gezeigt, dass es (wie auch Nifedipin) über das Cytochrom-P450 3A4-System metabolisiert wird. Literaturdaten weisen daraufhin, dass die Tacrolimus-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung mit Nifedipin in Einzelfällen reduziert werden kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Bresben sollte die Tacrolimus-Plasma-konzentration überwacht werden und, wenn nötig, eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis in Betracht gezogen werden.

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung bzw. Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos von Bresben durch

• Grapefruitsaft:

Grapefruitsaft inhibiert das Cytochrom-P450 3A4-System. Die Einnahme von Bresben zusammen mit Grapefruitsaft führt daher durch einen erniedrigten First-Pass-Effekt oder eine verringerte Clearance zu einem Anstieg der AUC- bzw. C_{max} -Werte um 103 % bzw. 94 % und zu einer verlängerten Wirkung des Nifedipins. Dadurch kann der blutdrucksenkende Effekt verstärkt werden. Nach regelmäßigem Genuss von Grapefruitsaft kann dieser Effekt für mindestens 3 Tage nach dem letzten Trinken von Grapefruitsaft anhalten. Der Genuss von Grapefruit und Grapefruitsaft sollte daher während der Anwendung von Bresben vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

• Betarezeptorenblocker:

Verstärkter Blutdruckabfall, Ausbildung einer Herzinsuffizienz. Die gleichzeitige intravenöse Gabe sollte unterbleiben.

• Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp:

Die gleichzeitige Anwendung von Beta-blockern und Calciumantagonisten mit negativ inotropem Effekt wie Verapamil oder Diltiazem kann zu einer Verstärkung der kardiodepressiven Wirkung, Herzinsuffizienz, schwerer Hypotonie, Bradykardie und Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzversagen führen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion und/oder Auffälligkeiten in der sinuatrialen oder atrioventrikulären Erregungsleitung. Weder Beta-blocker noch Calciumantagonisten sollten innerhalb von 48 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit dem jeweils anderen Arzneimittel intravenös angewendet werden (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3).

• Eine Behandlung mit zusätzlichen Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ: Verstärkte Blutdrucksenkung und in Einzelfällen Ausbildung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit latenter Herzleistungsschwäche möglich.

• Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid) und Amiodaron:

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und eine negativ inotrope Wirkung kann induziert werden.

• Chinidin:

In der Fachliteratur wird sowohl beschrieben, dass sich die Nifedipin-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und Chinidin erhöht, als auch dass keine Veränderung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Nifedipin beobachtet wurde. Daher sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden, wenn Chinidin zu einer bestehenden Bresben-Therapie hinzugefügt wird. Wenn nötig, sollte die Bresben-Dosis verringert werden.

• Narkosemittel:

Beeinträchtigung der Herzleistung und verstärkter Blutdruckabfall. Der Narkosearzt sollte über die Behandlung mit Bresben informiert werden.

• Andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Diuretika, Vasodilatoren, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate:

Verstärkter Blutdruckabfall.

• Nitrate:

Verstärkte Blutdrucksenkung, Anstieg der Herzfrequenz.

• Ranitidin:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

• Baclofen:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Bresben.

• Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems:

Nifedipin wird über das Cytochrom-P450 3A4-System metabolisiert, das sowohl in der intestinalen Mucosa als auch in der Leber lokalisiert ist. Arzneimittel, die bekanntermaßen dieses System inhibieren, können daher den First-Pass-Effekt (bei oraler Anwendung) oder die Clearance von Nifedipin verändern. Das Ausmaß sowie die Dauer dieser Wechselwirkungen sollten bei der gleichzeitigen Anwendung von Bresben und den folgenden Arzneimitteln berücksichtigt werden:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bresben mit den folgenden schwachen bis mäßigen Inhibitoren des Cytochrom-P450 3A4-Systems sollte der Blutdruck überwacht werden und wenn nötig, eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden:

Makrolide (z. B. Erythromycin)

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Nifedipin und Makroliden durchgeführt. Bestimmte Makrolide inhibieren aber bekanntermaßen die durch das Cytochrom-P450 3A4-

System vermittelte Metabolisierung anderer Arzneimittel. Daher kann eine mögliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden und Bresben nicht ausgeschlossen werden.

Obwohl es strukturell mit der Klasse der Makrolide verwandt ist, inhibiert Azithromycin das Cytochrom-P450 3A4-System nicht.

Anti-HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir)

Bisher wurden keine klinischen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Anti-HIV-Protease-Inhibitoren durchgeführt. Arzneimittel dieser Klasse inhibieren jedoch bekanntermaßen das Cytochrom-P450 3A4-System. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Arzneimittel dieser Klasse die durch das Cytochrom-P450 3A4-System vermittelte Metabolisierung von Nifedipin in vitro inhibieren. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bresben kann eine erhöhte Nifedipin-Plasmakonzentration aufgrund eines erniedrigten First-Pass-Effektes und einer verringerten Elimination nicht ausgeschlossen werden.

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol)

Bisher wurden keine formalen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Azol-Antimykotika durchgeführt. Arzneimittel dieser Klasse inhibieren jedoch bekanntermaßen das Cytochrom-P450 3A4-System. Bei gleichzeitiger oraler Anwendung mit Bresben kann eine erhebliche Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Nifedipin aufgrund eines erniedrigten First-Pass-Effektes nicht ausgeschlossen werden.

Fluoxetin

Bisher wurden keine klinischen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Fluoxetin durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass Fluoxetin in vitro die durch das Cytochrom-P450 3A4-System vermittelte Metabolisierung von Nifedipin inhibiert. Daher kann eine Erhöhung der Nifedipin-Plasmakonzentration durch die gleichzeitige Anwendung von Fluoxetin und Bresben nicht ausgeschlossen werden.

Nefazodon

Bisher wurden keine klinischen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Nefazodon durchgeführt. Nefazodon inhibiert

jedoch bekanntermaßen die durch das Cytochrom-P450 3A4-System vermittelte Metabolisierung anderer Arzneimittel. Daher kann eine Erhöhung der Nifedipin-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Anwendung von Nefazodon und Bresben nicht ausgeschlossen werden.

Quinupristin / Dalfopristin

Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin / Dalfopristin und Bresben kann zu einer erhöhten Nifedipin-Plasmakonzentration führen.

Valproinsäure

Es wurden keine formalen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Valproinsäure durchgeführt. Da gezeigt wurde, dass Valproinsäure die Plasmakonzentration des strukturell verwandten Calciumantagonisten Nimodipin mittels Enzyminhibition erhöht, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine Erhöhung der Wirksamkeit von Nifedipin bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und Bresben nicht ausgeschlossen werden.

Cimetidin

Cimetidin erhöht die Nifedipin-Plasmakonzentration aufgrund der Inhibierung des Cytochrom-P450 3A4-Systems und kann dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Bresben verstärken.

Weitere Studien

Cisaprid

Die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid und Bresben kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Nifedipin führen.

Weitere Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems: Diltiazem, weitere Streptogramine: Erhöhung des Nifedipin-Plasmaspiegels

Abschwächung der antihypertensiven Wirkung von Bresben durch

- Die gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika wie z. B. Noradrenalin oder Adrenalin kann dem Effekt von Bresben entgegenwirken und einen überschießenden Blutdruckanstieg verursachen.
- MAO-Hemmstoffe:
MAO-Hemmstoffe können in kombinierter Anwendung mit einem Betablocker die pharmakodynamischen Effekte des Betablockers verstärken und zu einem erhöhten Blutdruck einschließlich Rebound-Hypertonie und hypertensiver Krise führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmstoffen (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmstoffen) mit Bresben ist daher kontraindiziert (siehe 4.3).

- Nichtsteroidale Antiphlogistika / Analgetika und Prostaglandin-Synthetase-Inhibitoren (z. B. Indometacin, Ibuprofen): Abschwächung der antihypertonen Wirkung.
- Induktoren des Cytochrom P450 3A4-Systems:
Nifedipin wird über das Cytochrom-P450 3A4-System metabolisiert. Arzneimittel, die bekanntermaßen dieses System induzieren, können daher den First-Pass-Effekt (bei oraler Anwendung) oder die Clearance von Nifedipin verändern. Das Ausmaß sowie die Dauer dieser Wechselwirkungen sollten bei der gleichzeitigen Anwendung von Bresben mit den folgenden Arzneimitteln berücksichtigt werden:

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom-P450 3A4-Systems. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin ist die Bioverfügbarkeit von Nifedipin deutlich reduziert und dadurch seine Wirksamkeit abgeschwächt. Es werden keine wirksamen Blutspiegel von Nifedipin erreicht. Daher ist die Anwendung von Bresben bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anti-epileptische Arzneimittel, die das Cytochrom-P450 3A4-System induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital)

Phenytoin

Phenytoin induziert das Cytochrom-P450 3A4-System. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Bresben ist die Bioverfügbarkeit und damit die Wirksamkeit von Nifedipin reduziert. Daher sollte das klinische Ansprechen auf Bresben überwacht und, wenn nötig, eine Erhöhung der Bresben-Dosis in Betracht gezogen werden. Wurde die Bresben-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel erhöht, sollte bei Beendigung der Behandlung mit Phenytoin eine Reduktion der Bresben-Dosis in Betracht gezogen werden.

Carbamazepin und Phenobarbital

Es wurden keine formalen Studien zu einer möglichen Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Carbamazepin oder Phenobarbital durchgeführt. Da beide Arzneimittel die Plasmakonzentration des strukturell verwandten Calciumantagonisten Nimodipin mittels Enzyminduktion reduzieren, ist eine Erniedrigung der Plasmakonzentration und damit der Wirksamkeit von Nifedipin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Bresben möglich.

Hinweise

Bei der spektrophotometrischen Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin können sich durch Nifedipin falsch erhöhte Werte ergeben. Bei der HPLC-Bestimmung wird das Ergebnis nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Verwendung der Kombination von Nifedipin/Atenolol während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher ist Bresben während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn einer Behandlung mit Bresben und während der Behandlung sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Zur Anwendung von Nifedipin bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In tierexperimentellen Studien zeigten sich bei Nifedipin teratogene Effekte. Nifedipin ist bei Schwangerschaft kontraindiziert und sollte nicht bei Frauen eingesetzt werden, die in naher Zukunft eine Schwangerschaft planen. Für Atenolol wurden in tierexperimentellen Studien embryotoxische Wirkungen, jedoch keine teratogenen Effekte, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Atenolol passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut etwa gleiche Konzentrationen wie im maternalen Blut. Atenolol wurde unter enger ärztlicher Überwachung im Zuge einer antihypertensiven Behandlung im dritten Trimenon angewendet. Dabei wurde die Therapie einer gering- bis mittelgradigen Hypertonie mit intrauteriner Wachstumshemmung in Verbindung gebracht. Bei einer Behandlung mit Atenolol in der Nähe des Geburtstermins besteht die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen.

Nifedipin wird in kleinen Mengen mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob sich dadurch beim Kind eine pharmakologische Wirkung einstellt. Atenolol akkumuliert in der Muttermilch und erreicht dort ein Mehrfaches der maternalen Serumkonzentration. Während der Behandlung mit Bresben ist abzustillen.

Fertilität

In einzelnen Fällen von In-vitro-Befruchtung wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen am Kopfteil der Spermien, die eine Beeinträchtigung der Spermienaktivität zur Folge haben können, in Verbindung gebracht. Bei Männern, mit deren Sperma In-vitro-Befruchtungen wiederholt erfolglos waren, sollte daher die Einnahme von Nifedipin als Ursache

in Erwägung gezogen werden, wenn keine andere Erklärung gefunden werden kann.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen, z. B. durch das Auftreten von Schwindel oder Müdigkeit, soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gelegentlich: Synkope, Palpitationen, Tachykardie, Angina pectoris-Anfälle (insbesondere zu Beginn der Behandlung) bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle, Überleitungsstörungen im Erregungsleitungssystem des Herzens, Verstärkung einer Herzinsuffizienz

Selten: bei dafür empfänglichen Patienten kann ein Herzblock ausgelöst werden

Sehr selten: Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen

Häufig: Ödeme, insbesondere Unterschenkelödeme, kalte Extremitäten, Vasodilatation

Gelegentlich: hypotone Kreislaufreaktion, orthostatische Hypotonie, die mit Synkope einhergehen kann

Selten: Verstärkung einer Claudicatio intermittens

Häufigkeit nicht bekannt: Verstärkung eines Raynaud-Syndroms

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen (z. T. mit Alpträumen), verstärkte Traumaktivität, depressive Verstimmungen, Verwirrtheit, Psychosen, Halluzinationen, Angstzustände

Selten: Stimmungswechsel (einschließlich Depression)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung und meist vorübergehend)

Gelegentlich: Schwindel, Benommenheit, Parästhesien (Kribbeln und Kältegefühl an den Gliedmaßen), Migräne

Selten: Dysästhesie

Häufigkeit nicht bekannt: Hypästhesie, Somnolenz

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden, Verstopfung

Gelegentlich: gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenzen, Durchfall, Völlegefühl, Mundtrockenheit

Selten: Gingivahyperplasie

Häufigkeit nicht bekannt: Insuffizienz des gastroösophagealen Sphinkters

Leber- und Gallen-Erkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen einschließlich Anstieg der Leberenzyme

Selten: Lebertoxizität einschließlich Hepatitis und intrahepatischer Cholestase

Häufigkeit nicht bekannt: Gelbsucht

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Polyurie, Dysurie

Selten: vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: erektile Dysfunktion

Selten: Impotenz, Libidostörungen, Gynäkomastie (reversibel nach Absetzen)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe einschließlich Atemnot, Nasenbluten, verstopfte Nase

Selten: Auftreten von Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma bronchiale oder asthmatischen Beschwerden in der Vorgeschichte

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, insbesondere zu Beginn der Behandlung

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten) und trockene Augen, Konjunktivitis

Häufigkeit nicht bekannt: Augenschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Gesichts- bzw. Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush, Erythem, Erythromelalgie; insbesondere zu Beginn der Behandlung und meist vorübergehend)

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urticaria, Exantheme, photoallergische Dermatitis, exfoliative Dermatitis, generalisierte allergische Reaktionen), Schwitzen, Angioödem

Selten: Alopezie, Verschlechterung einer Psoriasis, Psoriasisforme Hautreaktion, Hautauschlag (Rash)

Sehr selten: Psoriasis

Häufigkeit nicht bekannt: photosensitive allergische Reaktion, toxische epidermale Nekrolyse, Palpable Purpura

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Tremor, Gelenkschwellung

Selten: Muskelschwäche

Sehr selten: Muskelschmerzen, Zittern der Finger

Häufigkeit nicht bekannt: Gelenkschmerzen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hypoglykämie bei Diabetikern (die Symptome eines erniedrigten Blutzuckerspiegels, z. B. die Tachykardie, können verschleiert werden!), Hyperglykämie, Manifestierung eines latenten Diabetes mellitus, Verschlechterung eines manifesten Diabetes mellitus

Häufigkeit nicht bekannt: Störungen im Fettstoffwechsel (bei meist normalem

Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Purpura, auch thrombozytopenische Purpura, Agranulozytose)

Sehr selten: Anstieg der antinukleären Antikörper (ANA), die klinische Bedeutung ist noch unklar

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktion, allergisches Ödem (einschließlich laryngealem Ödem)

Selten: Verstärkung allergischer Reaktionen, die auf übliche Adrenalindosen nicht ansprechen

Häufigkeit nicht bekannt: Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktion

Allgemeine Störungen

Häufig: Erschöpfung, Unwohlsein

Gelegentlich: Müdigkeit, unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost

Besondere Hinweise:

Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Bresben zu hypoglykämischen Zuständen kommen (siehe auch 4.4). Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit Bresben die klinischen Anzeichen einer Thyreotoxikose (z. B. Tachykardie und Tremor) verschleiert werden (siehe auch 4.4).

Da unter der Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern schwere Leberschäden auftreten können, sollten unter der Therapie mit Bresben in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Die Toxizitäten der beiden Komponenten von Bresben potenzieren einander. Die Toxizität von Nifedipin variiert individuell. Das Risiko für schwerwiegende Effekte bei gleichzeitiger Betablocker-Überdosierung sollte jedoch beachtet werden. Atenolol in einer Dosierung von 300-350 mg war bei Erwachsenen mit einer leichten Intoxikation assoziiert, während 500 mg bei einem 15-Jährigen zu einer mäßigen bis schweren Intoxikation führte.

Symptome

Aufgrund der Eigenschaften von Bresben als Retardformulierung mit lang anhaltendem Effekt können Symptome einer Nifedipin-Atenolol-Intoxikation auch noch 12-18 Stunden nach der Einnahme und schwerwiegende Effekte mehrere Tage später auftreten.

Charakteristische Symptome einer Überdosierung sind die Hauptwirkungen des Betarezeptorenblockers und des Calciumantagonisten: Bradykardie, Hypotonie, akute Herzinsuffizienz (einschließlich Lungenödem und Schock), Atemnot (einschließlich nicht kardialem Lungenödem) und Bronchospasmen.

Darüber hinaus können auftreten: Brady- und Tachyarrhythmien (einschließlich asystolischem und ventrikulärem Flimmern), Reizweiterleitungsstörungen wie AV-Dissoziationen und AV-Block I.-III. Grades, negativ-inotrope Wirkung, Schocksymptomatik, Bewusstseinsstrübung, Krampfanfälle, Koma, Kopfschmerzen, Flush mit Hypothermie, Hypoglykämie (vor allem bei Kindern), Hyperglykämie, Hypokalziämie, Azidose, Acute respiratory distress syndrom (ARDS), verminderte Nierenfunktion, Rhabdomyolyse, Übelkeit und Erbrechen. Sehr selten kann ein Blutdruckabfall auftreten, der eine Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe zur Folge haben kann.

Therapie von Intoxikationen

Therapeutisch stehen die Giftelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund.

Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung - evtl. in Kombination mit einer Darmspülung - indiziert.

Insbesondere bei einer Vergiftung mit Retard-Präparaten ist eine möglichst vollständige Elimination, auch aus dem Dünndarm, anzustreben, um die sonst unvermeidliche Nachresorption der Wirksubstanz zu verhindern.

Eine Magenspülung kann auch noch lange nach der Einnahme gerechtfertigt werden (eine Gastroskopie kann in Betracht gezogen werden). Vor einer Magenspülung sollte Atropin gegeben werden, um dem Risiko einer möglichen Vagus-Stimulation entgegenzuwirken. Die Anwendung von Aktivkohle kann in Betracht gezogen werden.

Bei der Gabe von Laxantien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calciumantagonisten zu beachten. Eine Hämodialyse kann in Betracht gezogen werden (Hinweis: Nifedipin ist nicht dialysierbar, Atenolol ist dialysierbar); eine Plasmaapherese (hohe Plasmaeweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird empfohlen.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin (eventuell kann die Gabe mehrerer Dosen notwendig sein) und/oder Beta-Sympathomimetika behandelt. Bei Fällen mit schwereren Bradyarrhythmien sollte frühzeitig der Einsatz eines Schrittmachers erfolgen.

Bei Kreislaufversagen sollten die hämodynamischen Parameter überwacht werden, um die Therapie und die Volumensubstitution daran zu orientieren.

Eine vasokonstriktive Behandlung kann mit Noradrenalin oder Phenylephrin begonnen werden. Calciumgluconat kann in der Kombination mit Metaraminol wiederholt als Injektion oder Infusion gegeben werden.

Bleibt ein Ansprechen auf diese Maßnahmen aus, kann Glucagon gegeben werden, eventuell gefolgt von einem Phosphodiesterase-Inhibitor (Milrinon oder Amrinon) oder Dobutamin. Es können ebenfalls Insulin-Glucose-Infusionen gegeben werden.

Es ist zu erwarten, dass eine Dosissteigerung der Sympathomimetika notwendig ist, um den Betarezeptoren-blockierenden Effekt zu überwinden.

Eine zusätzliche Flüssigkeits- und Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

Bei Bronchospasmus können Bronchodilatoren wie z. B. Beta-2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen behandelt werden. Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Ungleichgewichte im Säure-Basen- oder Elektrolythaushalt müssen ausgeglichen werden.

Lang anhaltende Reanimation (über mehrere Stunden) ist gerechtfertigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv, und andere Antihypertonika

ATC-Code: C07FB23

Atenolol ist ein hydrophiler β -Rezeptorenblocker mit relativer β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“), ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne membranstabilisierende Wirkung. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz, die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Atenolol kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calciumkanal in der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und an den peripheren Widerstandsgefäßen. Dieser Effekt hat eine Vasodilatation zur Folge. In therapeutischen Dosen hat Nifedipin praktisch keine kardio-depressorische Wirkung auf das Myokard.

Am Herzen erweitert Nifedipin vor allem die großen Koronararterien durch Erniedrigung des Muskeltonus, wodurch die Durchblutung verbessert werden kann. Der periphere Widerstand wird gesenkt.

Zu Beginn der Behandlung mit dem Calciumantagonisten kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen. Diese Zunahme ist jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Vasodilatation zu kompensieren.

Bei Langzeitbehandlung mit Nifedipin kehrt das anfangs erhöhte Herzminutenvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück. Beim Hypertoniker ist eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen beiden Einzelsubstanzen wurden nicht beobachtet.

Atenolol wird zu ca. 50 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. 2-4 Stunden nach oraler Anwendung wird ein maximaler Blutspiegel erreicht, der nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes mit einer Halbwertszeit von 6-9 Stunden wieder absinkt. Die Eiweißbindung von Atenolol im Plasma beträgt ca. 3 %.

Atenolol wird nur in sehr geringem Maße metabolisiert. Im Urin werden ca. 45 % der eingenommenen (ca. 90 % der resorbierten) Menge innerhalb von 48 Stunden unverändert ausgeschieden. Ca. 2-3 % des gesamten ausgeschiedenen Materials liegen in Form eines unkonjugierten Metaboliten vor, der das hydroxylierte Derivat der Ausgangssubstanz darstellt und nur eine geringe betablockierende Wirkung besitzt.

Nifedipin wird rasch und zu ca. 90 % oder mehr aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da Nifedipin einem First-pass-Effekt unterliegt, beträgt die biologische Verfügbarkeit ca. 40-60 %. Nach 2-3 Stunden werden mit der Retardtablette maximale Plasmaspiegel erreicht. Therapeutisch wirksame Konzentrationen werden noch nach 12 Stunden gemessen. Nifedipin weist eine Eliminationshalbwertszeit von 6-12 Stunden auf. Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden zu 99 % an Serumalbumin gebunden.

Nifedipin wird fast vollständig metabolisiert, wobei im Urin 3 Metaboliten nachweisbar sind, die pharmakologisch keine Wirkung zeigen. 60-80 % der angewendeten Dosis werden innerhalb von 48 Stunden in metabolisierter Form renal, der Rest über Leber/Galle fäkal ausgeschieden. Unverändertes Nifedipin ist im Urin nur in Spuren nachweisbar.

Liquorgängigkeit:

Atenolol ist ausgeprägt hydrophil und daher sehr schlecht liquorgängig. Bei 3 neurochirurgischen Patienten, welche 100 mg Atenolol/Tag erhielten, wurde ein mittleres Verhältnis der Atenololkonzentration im Hirngewebe zu der im Plasma von 0,2 festgestellt. Nifedipin passiert die Blut-Hirn-Schranke zu weniger als 5 %.

Plazentagängigkeit:

Atenolol ist plazentagängig. Bei 6 Patientinnen, die zwischen 100 und 200 mg Atenolol/Tag erhielten, wurde bei der Entbindung ein mittleres Verhältnis der Atenololkonzentration im mütterlichen Plasma zu der im Nabelschnurplasma von 1,13 (Bereich 0,56-2,41), bei 15 anderen Patientinnen unter 100 mg Atenolol/Tag ein Mittelwert von 1,28 (Bereich 0,22-1,97) gefunden.

Nifedipin ist wahrscheinlich plazentagängig. Daten liegen uns hierzu nicht vor.

Übergang in die Muttermilch:

Atenolol geht in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Muttermilch ist im Allgemeinen größer als im mütterlichen Plasma (um das ca. 2-4-fache für die jeweiligen Mittelwerte verschiedener Untersuchungen).

Bei den Säuglingen konnten keine Bradykardie oder andere Zeichen einer Betablockade beobachtet werden.

Nifedipin geht in die Muttermilch über, zur Anwendung während der Stillzeit liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Ob eine medikamentenbedingte (pharmakologische) Wirkung beim Säugling auftreten kann, ist bisher nicht bekannt geworden, dennoch wird aus Vorsichtsgründen empfohlen, abzustillen.

Die Bioverfügbarkeit beider Substanzen wird in der fixen Kombination Bresben nicht verändert.

Die Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen bei oraler Gabe beträgt für Atenolol ca. 50-60 %
 Nifedipin retard ca. 40-60 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Nifedipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen führte eine Dosis, die maternal toxisch war, in manchen Fällen eine teratogene Wirkung und Embryotoxizität herbei.

Atenolol

Das embryotoxische Potenzial von Atenolol wurde an zwei Tierarten (Ratte und Kaninchen) untersucht. Fruchtresorptionen traten bei Dosen auf, die unterhalb des maternaltoxischen Bereiches lagen. Missbildungen wurden nicht beobachtet. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Nifedipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Atenolol

Atenolol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Bisherige In-vitro- und In-vivo-Tests verliefen klar negativ. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Atenolol.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumcarbonat, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Polysorbat 80,

Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid, Eisen(III)-oxid

Drucktinte: Schellack, Titandioxid, Ammoniumhydroxid, Propylenglycol, Simeicon.

Zusätzlich für Bresben 25/10 mg:
Eisen(III)-hydroxid-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis lagern, fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bresben ist in Blisterpackungen aus Polypropylen und Aluminium verpackt.

Bresben ist in Originalpackungen mit 30, 50 und 100 Retardkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bresben 25/10 mg
13661.00.00

Bresben 50/20 mg
5875.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Bresben 25/10 mg
13.04.1992/25.09.2009

Bresben 50/20 mg
02.10.1986/25.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig