

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tredalat® 10 mg/100 mg,  
Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Nifedipin und 100 mg Acebutolol als Acebutololhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 86 mg Lactose als Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Runde, braun-gelbe Filmtabletten, die auf der einen Seite mit „ND“ und auf der anderen Seite mit dem „Bayer-Kreuz“ gekennzeichnet sind.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der

- essentiellen Hypertonie
- chronisch stabilen Angina pectoris (Belastungsangina).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung durchgeführt werden.

#### Dosierung

Es gelten folgende Richtdosen für Erwachsene:

#### Essentielle Hypertonie

1 × täglich 1 Filmtablette

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Dosis auf 2 Filmtabletten täglich (je 1 morgens und abends) bis maximal 4 Filmtabletten täglich (je 2 morgens und abends) möglich.

#### Chronisch stabile Angina pectoris

2 × täglich 1 Filmtablette

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine Erhöhung der Dosis auf 4 Filmtabletten täglich (je 2 morgens und abends) möglich.

#### Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen kann die Elimination des Arzneimittels verzögert sein, wodurch es zu unerwünscht starken Blutdrucksenkungen (Hypotonie) kommen kann. Die Dosierung von Tredalat bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollte daher der eingeschränkten Organfunktion entsprechend vermindert werden.

#### Kinder und Jugendliche

Tredalat darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind im Allgemeinen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme kann auch unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Eine Aufteilung der täglichen Dosis auf mehr als

zwei Einnahmezeitpunkte ist nicht zweckmäßig.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der behandelnde Arzt.

Soll die Behandlung mit Tredalat nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zur Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Tredalat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Dihydropyridin-Calciumantagonisten oder andere Beta-Rezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- akutem Herzinfarkt sowie in den ersten 6 Wochen danach
- dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- höhergradiger Aortenstenose
- AV-Block II. und III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- ausgeprägter Bradykardie: Ruhepuls vor der Behandlung weniger als 50 Schläge/Minute
- schwerer Hypotonie mit weniger als 90 mm Hg systolisch
- Lupus erythematoses disseminatus
- Spätstadien von peripheren Durchblutungsstörungen
- Übersäuerung des Blutes (Azidose)
- Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (obstruktiven Atemwegserkrankungen/Asthma bronchiale)
- gleichzeitiger Einnahme von Monoaminoxidasehemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmstoffe, siehe Abschnitt 4.5)
- Kindern (mangels Therapieerfahrung)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin (siehe Abschnitt 4.5)
- instabiler Angina pectoris.

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Tredalat behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin; siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades
- leichter Herzinsuffizienz (NYHA II)
- Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- Patienten mit Phäochromozytom (Nebennierenmarkttumor); Tredalat erst nach vorheriger Alpha-Blockade verabreichen
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

### Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Bei Patienten mit einer Schuppenflechte in der Eigen- und Familienanamnese sollte die Verordnung von Arzneimitteln, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten (z.B. Tredalat) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen.

Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, 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.

Soll die Behandlung mit Tredalat nach längerer Anwendung unterbrochen oder abgesetzt werden, sollte dies grundsätzlich langsam ausschleichend erfolgen, da abruptes Absetzen zur Herzschämie mit Exazerbation einer Angina pectoris oder zu einem Herzinfarkt führen kann.

Bei Überschreiten der empfohlenen Höchstdosis kann ein Blutdruckabfall auftreten, der eine Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe zur Folge haben kann.

Die spektrophotometrische Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin kann unter Nifedipin zu falsch-erhöhten Werten führen; die Bestimmung mittels HPLC bleibt uneinflusst.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tredalat und Insulin oder oralen Antidiabetika kann deren Wirkung verstärkt oder verlängert werden. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – sind verschleiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Bei Kombination von Tredalat mit trizyklischen Antidepressiva, Barbituraten und Phenothiazinen sowie Diuretika, Vasodilatoren, Nitraten und anderen blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall und Anstieg der Herzfrequenz kommen.

Bei zusätzlicher Gabe von weiteren Dihydropyridin-Calciumantagonisten oder anderen Beta-Rezeptorenblockern ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu einer stärkeren Blutdrucksenkung kommen kann; auch wurde gelegentlich die Ausbildung einer Herzinsuffizienz beobachtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tredalat und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika

# Tredalat® 10 mg/100 mg



(wie Disopyramid) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotonie, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Tredalat kann eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Digoxin und Theophyllin bewirken, so dass die Kontrolle letzterer empfohlen wird; ggf. ist eine Reduzierung der Dosis notwendig.

Sehr selten bewirkt Tredalat einen Abfall des Chinidin-Plasmaspiegels bzw. das Absetzen von Tredalat einen deutlichen Anstieg des Chinidin-Plasmaspiegels, so dass sowohl bei kombinierter Therapie als auch beim Absetzen von Tredalat die Kontrolle des Chinidin-Plasmaspiegels und ggf. eine Dosisanpassung empfohlen wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tredalat mit Herzglykosiden, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Guanethidin oder Clonidin kann neben einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung auch die Herzfrequenz stärker absinken und die Erregungsleitung des Herzens verzögert sein.

Nach abruptem Absetzen von Clonidin bei gleichzeitiger Anwendung von Tredalat kann der Blutdruck überschießend ansteigen. Clonidin darf daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von Tredalat beendet wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tredalat mit Norepinephrin oder Epinephrin ist ein beträchtlicher Blutdruckanstieg möglich.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer sollen wegen des möglichen überschießenden Blutdruckanstiegs nicht zusammen mit Tredalat eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Indometacin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Arzneimitteln, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, vermindern.

Cimetidin kann unter Therapie mit Tredalat zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin (ein Wirkstoff in Tredalat) bzw. Acebutolol (ein weiterer Wirkstoff in Tredalat) und damit zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung führen. Dies sollte bei der Dosierung von Tredalat beachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin/Dalfopristin und Nifedipin kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Nifedipin bewirken. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden und ggf. eine Reduzierung der Dosis von Tredalat erfolgen.

Aufgrund seiner enzyminduzierenden Wirkung beschleunigt Rifampicin die Metabolisierung von Nifedipin. Rifampicin soll nicht gleichzeitig mit Tredalat eingenommen werden, da hierbei keine wirksamen Plasmaspiegel von Nifedipin erreicht werden.

Nifedipin vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen (z. B. Cefixim) und Nifedipin wurden erhöhte Cephalosporin-Plasmaspiegel beobachtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Nifedipin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin vermindert und so seine Wirksamkeit geschwächt. Wenn Tredalat und Phenytoin gleichzeitig angewendet werden, sollte die klinische Reaktion beobachtet und gegebenenfalls eine Steigerung der Dosis von Tredalat erwogen werden. Eine Dosisanpassung nach Beendigung der Phenytoin-Therapie kann erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und folgenden Wirkstoffen, die als Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems bekannt sind, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine Wirkungsverstärkung von Nifedipin nicht ausgeschlossen werden:

- Erythromycin,
- Fluoxetin,
- Nefazodon,
- Protease-Inhibitoren wie z. B. Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir,
- Antimykotika wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus-Plasmaspiegeln führen, so dass die Tacrolimus-Dosis in sehr seltenen Fällen reduziert werden sollte. Eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle von Tacrolimus wird empfohlen.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital aufgrund deren enzyminduzierender Wirkung zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nifedipin führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure ist aufgrund von Erfahrungen mit Nimodipin eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine verstärkte Wirkung von Nifedipin zu erwarten.

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, grundsätzlich zu Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit Tredalat führen.

Grapefruitsaft hemmt den oxidativen Abbau von Nifedipin, so dass bei Einnahme mit Grapefruitsaft erhöhte Nifedipinspiegel auftreten. Dieser Effekt hält für mindestens drei Tage nach dem letzten Genuss von Grapefruitsaft an. Tredalat soll daher nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

#### Hinweise

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit Acebutolol-haltigen Arzneimitteln (z. B. Tredalat) behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin), da sich die kardio-depressiven Wirkungen von Acebutolol und Antiarrhythmika verstärken.

Da die gleichzeitige Gabe von Tredalat und Narkosemitteln die Herzleistung beeinträchtigt, zu verstärktem Blutdruckabfall und Anstieg der Herzfrequenz führt, sollte der Narkosearzt über die Behandlung mit Tredalat informiert werden. Nach Möglichkeit sollte Tredalat vor der Operation nicht abgesetzt werden; bei einer Narkose muss aber beachtet werden, dass beim Zusammenwirken von Tredalat mit den Narkotika die Herzleistung stärker herabgesetzt wird, da sich die herzdämpfenden (kardiodepressorischen) Wirkungen der beiden vorgenannten Arzneimittel addieren können.

Die neuromuskuläre Blockade durch periphere Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium-Salze, Tubocurarin) kann durch die Beta-Rezeptorenhemmung von Tredalat verstärkt werden. Für den Fall, dass vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxantien Tredalat nicht abgesetzt werden kann, muss der Arzt über die Behandlung mit Tredalat informiert werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Tredalat darf in der gesamten Schwangerschaft nicht verordnet werden, da tierexperimentelle Studien mit dem Wirkstoff Nifedipin Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben haben. Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor. Unter Acebutolol (Wirkstoff in Tredalat) wurde tierexperimentell eine Verlängerung der Tragzeit beobachtet.

### Stillzeit

Da Nifedipin und Acebutolol in die Muttermilch übergehen und Acebutolol die Milchabgabe verringert, sollten stillende Mütter nicht mit Tredalat behandelt bzw. sollte abgestillt werden.

### Fertilität

In sehr seltenen Fällen von *in-vitro*-Fertilisation wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen könnten. In Fällen, bei denen wiederholte *in-vitro*-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung dafür gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten wie Nifedipin als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel 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 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 ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

##### Sehr häufig

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es sehr häufig meist vorübergehend zu Kopfschmerzen sowie zu peripheren Ödemen (aufgrund der Vasodilatation) kommen.

##### Häufig

Weiterhin kann insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhungen häufig meist vorübergehend Gesichtsbzw. Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush, Erythem, Erythromelalgie) auftreten.

Ebenfalls häufig ist von Palpitationen, Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl und Übelkeit berichtet worden.

##### Gelegentlich

Gelegentlich können Brustschmerzen, Tachykardie, Bradykardie, Synkope, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz und eine Blutdrucksenkung unter die Norm (hypotone Kreislaufreaktion) auftreten.

Gelegentlich kommt es unter Tredalat zu Magen-Darm-Störungen wie Dyspepsie, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Brechreiz, Verstopfung, Blähungen und Erbrechen sowie Mundtrockenheit und Durst.

Ebenfalls gelegentlich werden periphere Durchblutungsstörungen beobachtet. Weiterhin kann es gelegentlich zu Unwohlsein, Dyspnoe, Unruhe, Nervosität, depressiver Verstimmung, Halluzinationen, Müdigkeit, Schlafstörungen (Alpträume) oder Schläfrigkeit, verstärkter Traumaktivität, Schüttelfrost, Hypästhesien, Parästhesien, Tremor, Erregungszuständen sowie Myalgien, Arthralgien und Muskelkrämpfen kommen.

Hautüberempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Exantheme, eine Schwellung von Haut und Schleimhaut (Angioödem, Gesichtssödem), Schwellen, sowie Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase; Anstieg von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubinwerten) werden gelegentlich beobachtet.

Bei einer Niereninsuffizienz kann es unter Nifedipin gelegentlich zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. Ebenfalls gelegentlich können ein vermehrter Harndrang sowie eine vermehrte tägliche Urinausscheidung auftreten.

Eine geringfügige, vorübergehende Änderung der optischen Wahrnehmung wurde gelegentlich beobachtet.

Gelegentlich kann es, insbesondere zu Beginn der Behandlung, zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.

Vereinzel ist das Auftreten eines Herzin-farktes beschrieben worden.

##### Selten

Selten kommt es unter Nifedipin zu Völle-gefühl, Aufstoßen und Anorexie.

Unter längerer Behandlung kann es selten zu Zahnfleischveränderungen (z. B. Gingiva-Hyperplasie) kommen, die sich nach Absetzen völlig zurückbilden.

Ebenso werden selten Hypokaliämie, Muskelschwäche, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, Photodermatitis und Gelbsucht beobachtet.

In seltenen Fällen wurde vor allem bei älteren Patienten unter einer Langzeittherapie mit Nifedipin eine Gynäkomastie beobachtet, die sich bisher in allen Fällen nach Absetzen des Arzneimittels zurückgebildet hat.

Selten sind Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, thrombozytopenische Purpura sowie Purpura im Zusammenhang mit der Einnahme von Nifedipin beschrieben worden.

Selten wurden akute allergische Allgemeinreaktionen wie z. B. Fieber, Schwellung des Kehlkopfes (Kehlkopfödem), Krampfzustand der Bronchialmuskulatur bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot beobachtet, die nach Absetzen der Therapie reversibel sind.

Über Schwachsichtigkeit ist selten berichtet worden.

Selten können Konjunktivitis oder verminderter Tränenfluss (bei Trägern von Kontaktlinsen zu beachten) auftreten.

Selten kann es anfänglich zu einer Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen – einschließlich Raynaud-Syndrom und Claudicatio intermittens – kommen.

Selten kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten oder ein manifester sich verschlimmern. Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Tredalat zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Selten können bronchospastische Reaktionen mit Atemnot infolge Erhöhung des Atemwiderstandes – insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen – auftreten.

##### Sehr selten

Sehr selten wurden Agranulozytose sowie exfoliative Dermatitis beschrieben.

Unter der Behandlung mit Acebutolol sind antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar. Sehr selten kommt es bei diesen Patienten zu einem Lupus-ähnlichen Syndrom (Fieberschübe, Lupus-ähnliche Haut- und Schleimhautveränderungen, Gelenkschwellungen und -schmerzen), das nach Absetzen von Acebutolol spontan abklingt. Bei Auftreten von ANA ist daher eine regelmäßige klinische Überwachung angezeigt.

Sehr selten wurden unter Acebutolol-Therapie Hypersensitivitätsreaktionen der Lunge (allergische Pneumonitis) mit Symptomen wie Fieber, Luftnot etc. beobachtet.

Ebenfalls sehr selten wurde unter Acebutolol eine Rippenfellentzündung beschrieben.

Sehr selten wurden unter Acebutolol Libido- und Potenzstörungen beobachtet.

Sehr selten kann es unter Acebutolol zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurden eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten (z. B. Tredalat), können sehr selten eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen.

Arzneimittel, die Beta-Rezeptorenblocker enthalten, können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher sehr selten zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Ebenso können diese Arzneimittel die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung mit Arzneimitteln, die Acebutolol enthalten (z. B. Tredalat) kann es – abhängig vom Ausmaß der Vergiftung – zu folgender Symptomatik kommen: Im Wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit, Bewusstlosigkeit, Pupillenerweiterung, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle. Ferner kann es zu Hypotonie, Bradykardie bis Asystolie und zu Überleitungsstörungen (im EKG besteht häufig ein supraventrikulärer bzw. ventrikulärer Ersatzrhythmus) mit möglicher Herzinsuffizienz und allgemeiner Schocksymptomatik sowie zu peripherer Vasokonstriktion und Bronchospasmus kommen. Alle Anzeichen können erst Stunden nach der Einnahme voll ausgeprägt sein.

Folgende Symptome werden bei einer Vergiftung mit Nifedipin-haltigen Arzneimitteln (z. B. Tredalat) beobachtet: Bewusstseins-trübung bis zum Koma, Blutdruckabfall, tachykarde/bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem.



# Tredalat® 10 mg/100 mg



## Therapie von Intoxikationen

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

Als einzuleitende Therapiemaßnahmen kommen in Frage: Magenspülung (Durchmesser einer Tablette 10 mm), Carbo medicinalis, Natriumsulfat.

Atropin initial 0,5–2,0 mg i. v. als Bolus.

β-Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin oder Epinephrin; falls notwendig Orciprenalin, beginnend mit 0,5 mg langsam i. v. bis zum Wirkungseintritt.

Bei Therapieresistenz: Glucagon 0,05–0,2 mg/kg Körpergewicht langsam über 1 Minute intravenös als Bolus, anschließend 0,07 mg/kg Körpergewicht pro Stunde, abhängig von den klinischen Symptomen.

Bei Bronchospasmus werden β<sub>2</sub>-Sympathomimetika, bei generalisierten Krampfanfällen die intravenöse Gabe von Diazepam empfohlen.

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Calcium (1–2 g Calciumgluconat intravenös) therapiert. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden. Die zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle zurückhaltend erfolgen.

Darüber hinaus kommen bei lebensbedrohlichen Vergiftungen in Betracht: Schrittmacherbehandlung, künstliche Beatmung und Hämo-perfusion oder Plasmaseparation bzw. beide Verfahren in Kombination.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, und andere Antihypertonika, ATC-Code: C07FB

Tredalat vereint in sich das koronartherapeutische Wirkungsprinzip von Nifedipin mit dem des kardioselektiven β-sympatholytischen von Acebutolol. Die aufeinander abgestimmte Kombination beider Substanzen bringt insbesondere zwei unterschiedliche Wirkungsweisen zur Geltung:

- Senkung des Herzzeitvolumens
- Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Erweiterung der Blutgefäße.

So werden Bedingungen geschaffen, die es in vielen Fällen möglich machen, eine stärkere antianginöse und antihypertensive Wirkung zu erzielen als durch eine Monotherapie.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit der Einzelkomponenten Nifedipin und Acebutolol sind hinreichend untersucht und beschrieben.

Nifedipin wird nach oraler Nüchtern-gabe rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist abhängig von der Formulierung. Sie ist bei der Kapsel höher als

bei der Retardtablette. Bei der Kapsel ist 10–15 Minuten nach der Einnahme Nifedipin im Plasma nachweisbar, bei der Retardtablette nach 15–30 Minuten. Die Bioverfügbarkeit beträgt 50–70 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30–60 Minuten (Kapsel) bzw. 2–3 Stunden (Retardtablette) erreicht. Aufgrund der Eliminationshalbwertszeit (Kapsel ca. 2 Stunden, Retardtablette 6–12 Stunden) ergibt sich kein Hinweis auf eine Kumulation von Nifedipin bei Dauermedikation. Verteilungsstudien zeigen, dass in keinem Gewebe eine selektive Speicherung stattfindet. Der Wirkstoff wird zu 95–98 % an Plasmaprotein gebunden. Nifedipin wird nahezu vollständig in der Leber metabolisiert. Im Urin ist unverändertes Nifedipin nur in Spuren nachweisbar. Etwa 50 % der verabreichten Dosis werden in metabolisierter Form renal ausgeschieden, der Rest wird mit den Fäzes eliminiert. Im Plasma und Urin sind drei Metaboliten (Pyridinderivate) nachweisbar, die pharmakologisch unwirksam sind.

Acebutolol wird nach oraler Gabe gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 40 % für den unveränderten Wirkstoff; sie erhöht sich bei Berücksichtigung des wirksamen Metaboliten Diacetolol auf ca. 60 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2–4 Stunden erreicht. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Acebutolol beträgt ca. 4 Stunden, die von Diacetolol bei normaler Nierenfunktion 7–13 Stunden, dagegen bei terminaler Niereninsuffizienz bis zu 40 Stunden. Studien zur Verteilung lassen erkennen, dass es nicht zu einer stärkeren Anreicherung in einem Organ kommt. Die Eiweißbindung beträgt etwa 25 %. Nach oraler Applikation werden über 50 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten Diacetolol in den Fäzes nachgewiesen. Etwa 20 % der Acebutolol-Dosis werden in Form des aktiven Metaboliten Diacetolol und 10 % in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Die Bioverfügbarkeit von Nifedipin und Acebutolol sowie die Metabolisierung von Acebutolol werden durch die Kombination nicht beeinflusst.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tredalat kombinierten Wirkstoffe Nifedipin und Acebutolol sind toxikologisch gut untersucht. Für die Risikoabschätzung der Kombination wurden weitere Studien durchgeführt.

#### Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an der Ratte durchgeführt. Die LD<sub>50</sub> beträgt bei der Ratte nach oraler Applikation für Nifedipin 5016 mg/kg Körpergewicht, für Acebutolol 4604 mg/kg KG und für die Kombination 3249 mg/kg KG. Damit sind sowohl die Einzelsubstanzen als auch die Kombination als sehr gering toxisch zu beurteilen.

#### Chronische Toxizität

Spezifische toxische Wirkungen wurden in Untersuchungen an Ratten und Hunden bzw. Mäusen mit Nifedipin bzw. Acebutolol nicht festgestellt.

## Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

*In-vivo* und *in-vitro*-Untersuchungen mit Nifedipin und Acebutolol verliefen negativ, so dass eine mutagene Wirkung am Menschen hinreichend ausgeschlossen werden kann.

Eine Langzeituntersuchung mit Nifedipin an der Ratte ergab keine Hinweise auf tumor erzeugende Effekte; zu Acebutolol liegen keine Langzeituntersuchungen vor.

#### Reproduktionstoxizität

Sowohl Acebutolol als auch Nifedipin passieren die Plazentaschranke und gehen in die Muttermilch über. Experimentelle Studien mit Nifedipin bei drei Tierspezies haben bei zwei Tierarten Hinweise auf teratogene Effekte (Gaumenspalten, kardiovaskuläre Anomalien) ergeben. Bei Gaben von 50–240 mg/kg/d Acebutolol oral an Ratten war die postnatale Mortalität in allen Gruppen erhöht.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 80, Povidon 25, Eisenoxidhydrat (gelbes Eisenoxid, E 172), Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die überzogenen Tabletten sollten nicht geteilt werden, da sonst der durch den aufgetragenen Pigmentfilm erreichte Lichtschutz nicht mehr gewährleistet ist.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen (rot)/Aluminiumfolie-Bli-ster in Faltschachteln

Packungen mit 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH  
51368 Leverkusen  
Tel.: 0214/30-5 13 48  
Fax: 0214/30-5 16 03  
E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5664.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. April 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28. Juni 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt