

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg  
Filmtabletten**

**Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg  
Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 5,0 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg  
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 10,0 mg Bisoprololhemifumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg  
Filmtabletten**

Blaue, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „B“ auf der linken und „H“ auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Die andere Seite ist mit der Prägung „5“ versehen.

Die Filmtablette sollte nicht in gleiche Hälften geteilt werden.

**Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg  
Filmtabletten**

Blaue, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „B“ auf der linken und „H“ auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Die andere Seite ist mit der Prägung „10“ versehen.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination **Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg** bzw. **Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg** ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Zum Einnehmen.

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg  
Filmtabletten** sollten trotz der einseitigen Bruchkerbe nicht in gleiche Hälften geteilt werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn es klinisch vertretbar ist, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Dosierung beträgt 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich (entsprechend 1 Filmtablette

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg** bzw. ½ Filmtablette **Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg**).

Falls die Senkung des Blutdrucks ungenügend ist, kann die Dosis auf 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich (entsprechend 2 Filmtabletten **Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg** bzw. 1 Filmtablette **Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg**) erhöht werden.

**Niereninsuffizienz**

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von **Bisoprolol-TEVA® comp.** vermindert, sodass die niedrigere Dosisform (**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg**) bei Bedarf vorzuziehen ist.

**Ältere Patienten**

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg** bzw. **Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg** bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Die Filmtabletten werden zum Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Nach Langzeitbehandlung sollte die Therapie mit **Bisoprolol-TEVA® comp.** – besonders bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit – langsam ausschleichend beendet werden (mit Dosishalbierung über 7–10 Tage), da ein abruptes Absetzen der Behandlung zur akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

**Bisoprolol-TEVA® comp.** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenfunktionsstörung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 159 micromol/l)

- akuter Glomerulonephritis
- Koma und Präkoma hepaticum
- therapieresistenter Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypercalciämie
- Gicht
- gleichzeitiger Anwendung von Floctafenin oder Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt unterbrochen werden, es sei denn, dies ist unvermeidlich. Das abrupte Absetzen von Bisoprolol kann zu einer akuten Verschlechterung des Zustands des Patienten führen, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit (siehe Abschnitt 4.2).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit dem Einzelwirkstoff Bisoprolol nach der dafür empfohlenen Einstellungsphase begonnen werden)
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Allgemeinanästhesie: Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis etwa 48 Stunden vor Einleitung der Vollnarkose abgeschlossen sein.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie: Wie andere  $\beta$ -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Dies gilt auch für Therapien zur Desensibilisierung. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Hypovolämie
- Leberfunktionsstörung

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann

eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und eine Dosiserhöhung von  $\beta_2$ -Sympathomimetika erfordern.

Durch die Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche Langzeitgabe von **Bisoprolol-TEVA® comp.** zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hypercalciämie. Hypokaliämie begünstigt die Entwicklung von schweren Arrhythmien, teilweise von Torsade de pointes mit tödlichem Ausgang.

Eine metabolische Alkalose kann sich durch den gestörten Flüssigkeits- und Elektrolyt-haushalt verschlimmern.

Der volle Nutzen einer Behandlung mit Thiaziddiuretika kommt nur bei normaler oder fast normaler Nierenfunktion (Serumkreatininspiegel unter 220  $\mu\text{mol/l}$  bei Erwachsenen) zum Tragen. Diese vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion irrelevant, kann aber eine vorbestehende Niereninsuffizienz weiter verschlechtern.

Bei älteren Patienten ist eine strikte Beachtung aller Gegenanzeigen unbedingt erforderlich. Ältere Patienten sollten die Behandlung mit einer geringeren Dosierung unter strenger Überwachung beginnen.

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann das Risiko für Gichtanfälle erhöht sein. Die Dosierung ist entsprechend der Harnsäurekonzentrationen im Plasma anzupassen.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter Psoriasis sollte die Verordnung von  $\beta$ -Blockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom dürfen  $\beta$ -Blocker (z. B. Bisoprolol) erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Die Behandlung mit  $\beta$ -Blockern (z. B. Bisoprolol) kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Wenn Photosensibilitäts-Reaktionen auftreten, ist es empfehlenswert, die Körperteile zu schützen, die der Sonne oder künstlichen UVA-Strahlen ausgesetzt sind. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung einzustellen.

Bei Patienten mit Gallensteinen wurden Fälle einer akuten Cholezystitis berichtet.

Die Anwendung von **Bisoprolol-TEVA® comp.** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Bisoprolol-TEVA® comp.** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Bisoprolol kann die Bildung von Tränenflüssigkeit verringern. Kontaktlinsenträger sollten hierauf warnend hingewiesen werden.

#### Hinweis

Während der Langzeitbehandlung mit **Bisoprolol-TEVA® comp.** sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterol und Triglyceride),

Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit **Bisoprolol-TEVA® comp.** sollten Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Allgemeine Information

Es muss berücksichtigt werden, dass Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln in Folge erniedrigter Kalium-Serumspiegel möglich sind.

### Keine gleichzeitige Anwendung mit

Floctafenin: Bei einem Floctafenin-induzierten Schock oder Hypotonie würden  $\beta$ -Blocker kompensatorische kardiovaskuläre Reaktionen unterdrücken (siehe Abschnitt 4.3).

Sultoprid: erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, besonders Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.3).

### Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ: negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Verapamil kann bei Patienten unter Therapie mit  $\beta$ -Blockern zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva (z. B. Clonidin): Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer weiteren Senkung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens sowie zu Vasodilatation führen. Ein abrupter Abbruch der Einnahme kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von  $\beta$ -Blockern, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

Lithium: **Bisoprolol-TEVA® comp.** kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium durch verminderte Lithiumausscheidung verstärken.

### Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin): erhöhtes Risiko einer Hypotonie besonders zu Beginn. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann die gleichzeitige Behandlung mit  $\beta$ -Blockern zur Manifestation einer Herzinsuffizienz führen.

Die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva oder anderer Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten: Risiko eines signifikanten Blutdruckabfalls und/oder akuten Nierenversagens zu Beginn der ACE-Hemmer-Therapie bei Pa-

tienten mit vorhandener Natriumverarmung (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose).

Wenn eine vorangegangene Diuretikatherapie zu einer Natriumverarmung geführt hat, sollte das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abgesetzt werden oder die ACE-Hemmer-Therapie mit einer niedrigen Dosis begonnen werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin): mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit.

Bestimmte Antiarrhythmika können Torsade de pointes auslösen: Klasse-IA-Substanzen (Chinidin, Disopyramid), Amiodaron und Sotalol. Eine Hypokaliämie kann die Entwicklung von Torsade de pointes begünstigen; deswegen sind Hypokaliämien zu vermeiden und, falls notwendig, zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu kontrollieren. Im Fall einer Torsade-de-pointes-Arrhythmie keine Antiarrhythmika verabreichen (Schrittmachertherapie).

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen können: Astemizol, Erythromycin i. v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin und Vincamin. Im Falle einer Hypokaliämie (die die Entwicklung von Torsade de pointes begünstigen kann) sind Arzneimittel zu verwenden, die keine Torsade de pointes auslösen.

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin): Verlängerung der AV-Überleitungszeit möglich und Bradykardierisiko.

Reserpin,  $\alpha$ -Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin können zu einem übermäßigen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz oder verzögerter Erregungsleitung führen.

Topische  $\beta$ -Blocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemischen Effekte von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflex-tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko. Eine Fortsetzung der  $\beta$ -Blockade reduziert das Risiko des Auftretens von Arrhythmien während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Narkosearzt sollte über die Behandlung mit einem  $\beta$ -Blocker (z. B. Bisoprolol) informiert werden.

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, Senkung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit **Bisoprolol-TEVA® comp.** eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickeln, kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden aufweisen und somit deren Wirkungen und auch Nebenwirkungen verstärken.

Prostaglandin-Synthese-Hemmer: verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei hoch dosierter Anwendung von Salicylaten kann

deren toxische Wirkung auf das ZNS verstärkt sein.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt mindern. Außerdem kann es bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, durch gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika zu akutem Nierenversagen kommen.

Ergotamin-Derivate: Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen.

β-Sympathomimetika: Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika, die β- und α-Adrenozeptoren aktivieren: Die Kombination mit Bisoprolol kann zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Solche Wechselwirkungen kommen häufiger mit nicht selektiven β-Blockern vor. Eventuell sind höhere Adrenalin-Dosen erforderlich.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin: gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.

Rifampicin: geringfügige Verkürzung der Halbwertszeit von Bisoprolol auf Grund einer Induktion arzneimittelabbauender Enzyme in der Leber möglich. Eine Dosisanpassung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Einnahme von **Bisoprolol-TEVA® comp.** abgeschwächt werden.

Arzneimittel, die zu Kaliumverlust führen (Furosemid, Laxativa, Amphotericin B, Carbenoxolon) können einen Kaliummangel verstärken.

Die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Curare-Typ kann bei gleichzeitiger Behandlung mit **Bisoprolol-TEVA® comp.** verstärkt bzw. verlängert sein.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): erhöhte Knochenmarkstoxizität ist zu erwarten.

Colestyramin, Colestipol: reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von **Bisoprolol-TEVA® comp.**

Methyldopa: In vereinzelten Fällen wurde Hämolyse auf Grund von Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid beschrieben.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten

Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Glucocorticoide und ACTH: verminderter antihypertensiver Effekt

Die Wirkung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid kann durch Cimetidin verstärkt werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisoprolol

Die pharmakologischen Effekte von Bisoprolol können sich schädlich auf die Schwangerschaft und/oder das Ungeborene/Neugeborene auswirken. Generell vermindern

β-Adrenozeptor-Blocker die Durchblutung der Plazenta, was mit Wachstumsverzögerung, Intrauterintod, Abort oder Frühgeburt assoziiert ist. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können auch beim Ungeborenen oder Neugeborenen auftreten. Wenn eine Behandlung mit einem β-Adrenozeptor-Blocker erforderlich ist, sind selektive β1-Adrenozeptor-Blocker vorzuziehen.

##### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

##### Stillzeit

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

**Bisoprolol-TEVA® comp.** hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann auf Grund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Liste der Nebenwirkungen:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000

<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie und Hyperurikämie, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochloridämie sowie Hypercalciämie), metabolische Azidose

Selten: Appetitverlust

Sehr selten: metabolische Alkalose

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Müdigkeit\*, Kopfschmerz\*

#### Augenerkrankungen

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen

Sehr selten: Konjunktivitis

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

#### Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, AV-Erregungsleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Gliedmaßen

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese allergische Rhinitis

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Gelegentlich: Bauchbeschwerden, Pancreatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis, Ikterus

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Exanthem, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria)

Sehr selten: β-Blocker können eine Psoriasis auslösen bzw. verschlechtern oder psoriasis-ähnliche Exantheme verursachen, Haarausfall, kutaner Lupus erythematodes



# Bisoprolol-TEVA® comp.

TEVA

## Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- erkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche und -krämpfe

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit\*

Gelegentlich: Asthenie

Sehr selten: Schmerzen in der Brust

## Untersuchungen:

Häufig: erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel, Glukosurie

Gelegentlich: erhöhte Amylase-Werte, reversible Erhöhung von Serumkreatinin und Urea

Selten: erhöhte Leberenzym-Werte (ASAT, ALAT)

\* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

## Besonderer Hinweis:

Klinische Zeichen einer Hypokaliämie: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesien, Parese, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseinsstörung, Koma und Veränderungen im EKG.

Die Therapie muss abgebrochen werden beim Auftreten von:

- therapieresistenten Störungen des Elektrolythaushaltes
- orthostatischer Dysregulation
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägten Magen-Darm-Beschwerden
- zentralnervösen Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholezystitis
- Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serum-Kreatinin-Konzentration über 159 µmol/l oder Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Die am häufigsten beobachteten Zeichen bei einer Überdosierung von  $\beta$ -Blockern sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie.

Die Sensitivität gegenüber einer einzelnen hohen Dosis Bisoprolol ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Patienten mit Herzinsuffizienz sind wahrscheinlich sehr anfällig.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosis Hydrochlorothiazid ist durch das Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts gekennzeichnet. Die häufigsten Zeichen sind Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, Hypovolämie, Hypotonie und Hypokaliämie.

### Behandlung

Generell ist bei einer Überdosis die Einnahme von **Bisoprolol-TEVA® comp.** einzustellen. Die Behandlung ist auf die Symptome abzustimmen.

Eine begrenzte Anzahl von Daten besagt, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Es wurde noch nicht ermittelt, bis zu welchem Grad Hydrochlorothiazid durch eine Hämodialyse entfernt werden kann.

Bei Bradykardie oder einem übermäßigen Blutdruckabfall ist intravenös folgendes anzuwenden:

- Atropin 1–2 mg als Bolusinjektion
- Glucagon 10 mg langsamer Bolus, gefolgt von einer Infusion von 1–10 mg/h falls notwendig.

Danach, falls erforderlich, entweder Isoproterenol (Isoprenalin) 15–85 µg durch langsame Injektion, sooft als notwendig wiederholt, ohne eine Gesamtdosis von 300 µg zu überschreiten, oder Dobutamin 2,5 µg/kg/min.

Bei kardialer Dekompensation von Neugeborenen, deren Mütter mit Betablocker behandelt wurden:

- Glucagon 0,3 mg/kg
- intensiv-medizinische Betreuung
- Isoproterenol (Isoprenaline) und Dobutamin: die charakteristisch notwendige hohe Dosierung und lange Anwendungsdauer erfordern eine engmaschige Überwachung in einer spezialisierten Einrichtung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: kardiovaskuläres System – Betablocker – Betablocker und Thiazide, selektive Betablocker und Thiazide

ATC-Code: C07BB07

### Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der in Bezug auf Lipophilie und Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist ein hochselektiver, herzspezifischer  $\beta_1$ -Blocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch klinisch relevante membranstabilisierende Wirkungen. Bisoprolol senkt die Reaktion auf die sympathoadrenerge Wirkung durch Blockade der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren. Dies führt zu einer Senkung der Herzfrequenz und Kontraktilität und damit Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung

von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, sodass daraus eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Hydrochlorothiazid wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und verringert dadurch den peripheren Widerstand.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 159 µmol/l) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensible Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Bisoprolol

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90 % bioverfügbar. Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig (> 90 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr niedrigen First-pass-Effekt in der Leber (< 10 %) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zum Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Bisoprolol wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B.  $\alpha_1$ -Glykoproteine beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1–3 Stunden nach Applikation gemessen. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von  $226 \pm 11$  l ( $x \pm \text{SEM}$ ) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10–12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Bezogen auf  $C_{\text{max}}$  und AUC von Bisoprolol im Steady State besteht Bioäquivalenz zwischen dem Kombinationspräparat mit Hydrochlorothiazid und dem Monopräparat.

**Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt  $71 \pm 15\%$ .

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 2,5 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen. Diese Zeitspanne erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal nierensuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Herzinsuffizienz ist die renale Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Dasselbe trifft bei älteren Patienten zu, bei denen auch ein Anstieg bei  $C_{max}$  zu verzeichnen ist.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1–2 Stunden ein und hält dosisabhängig 10–12 Stunden an; die antihypertensive Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

**Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen****Leberfunktionsstörungen**

Geringfügige Änderungen der Pharmakokinetik von Bisoprolol wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen beobachtet. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Eliminationsgeschwindigkeit von Bisoprolol variabler und deutlich langsamer als bei Gesunden, mit  $t_{1/2}$  zwischen 8–22 Stunden. Die Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Thiazide können das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht stören und so möglicherweise ein hepatisches Koma begünstigen.

**Nierenfunktionsstörungen**

Die Bisoprolol-Exposition war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 0,6$  l/h) oder Anurie um ungefähr das 2-fache erhöht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min ist die Plasmahalbwertszeit von Bisoprololfumarat im Vergleich zu Gesunden bis um das 3-fache erhöht. Hydrochlorothiazid-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Nierenerkrankungen sind erhöht und  $t_{1/2}$  verlängert. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können kumulative Effekte der Thiazide entstehen. Bei diesen Patienten können Thiazide eine Azotämie begünstigen. Die Dosierung muss entsprechend der individuellen Clearance-Leistung angepasst werden.

Falls eine progressive Einschränkung der Nierenfunktion sichtbar wird, muss die Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden.

**Ältere Patienten**

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist bei jüngeren und älteren Patienten, die unter Hypertonie leiden, ähnlich. Zwischen älteren

und jüngeren Patienten wurden keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit der Anwendung beobachtet.

**Kinder**

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid bei pädiatrischen Patienten vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die herkömmlichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität oder Kanzerogenität) ergaben für Bisoprolol und Hydrochlorothiazid keine Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkung für den Menschen. Wie von anderen  $\beta$ -Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternale (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Aborten, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Säugezeit). Bisoprolol und Hydrochlorothiazid erwiesen sich jedoch nicht als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten zeigte sich keine erhöhte Toxizität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Kern**

Maisstärke  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Calciumhydrogenphosphat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

**Bisoprolol-TEVA® comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten****Filmüberzug – Opadry 15B20408 Blue**

Hypromellose 2910 6Cp  
Hypromellose 2910 3Cp  
Macrogol 400  
Polysorbat 80  
Brillantblau FCF, Aluminiumsalz (E 133)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)  
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)  
Titandioxid (E 171)

**Bisoprolol-TEVA® comp. 10 mg/25 mg Filmtabletten****Filmüberzug – Opadry 15B20409 Blue**

Hypromellose 2910 6Cp  
Hypromellose 2910 3Cp  
Macrogol 400  
Polysorbat 80  
Brillantblau FCF, Aluminiumsalz (E 133)  
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)  
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C aufbewahren.  
Im Originalbehältnis aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen in Faltkartons mit 30, 50 und 100 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

65774.00.00  
65775.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
26. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt