

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Bisoprolol-ratiopharm® comp.
5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Bisoprolol-ratiopharm® comp.
10 mg/25 mg Filmtabletten**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Bisoprolol-ratiopharm® comp.
5 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Bisoprolol-ratiopharm® comp.
10 mg/25 mg Filmtabletten**
Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Bisoprolol-ratiopharm® comp.
5 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Lilafarbene runde bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe und Prägung B-H/5-12
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**Bisoprolol-ratiopharm® comp.
10 mg/25 mg Filmtabletten**
Lilafarbene runde bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe und Prägung B-H/10-25
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie

Die Kombinationspräparate **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** und **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 10 mg/25 mg Filmtabletten** werden nur dann empfohlen, wenn die Therapie mit einem der Einzelwirkstoffe Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid, mit dem die Ersteinstellung eines zu hohen Blutdruckes versucht werden sollte, unzureichend wirkt und die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** und **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 10 mg/25 mg Filmtabletten** vorliegenden Dosierung sich als gut dosiert erwiesen hat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung eines zu hohen Blutdruckes mit niedrigen Dosen eines Einzelwirkstoffes einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. Die fixe Kombination Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten aus Bisoprolol und Hydrochlorothiazid sollte erst angewendet werden, wenn durch die Einzelwirkstoffe keine Normalisierung des Blutdruckes bewirkt werden konnte oder bei hoher Dosierung übermäßige Nebenwirkungen aufgetreten waren und sich die Kombination der Einzelwirkstoffe in der in Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten vorliegenden Dosierung als gut dosiert erwiesen hat. Es gelten folgende Richtlinien:

Essentielle Hypertonie:

In der Regel 1-mal 1 Filmtablette **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** (entsprechend 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Bei nicht ausreichender Senkung des Blutdruckes kann die Dosis auf 1-mal 1 Filmtablette **Bisoprolol-ratiopharm® comp. 10 mg/25 mg Filmtabletten** täglich (entsprechend 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid) erhöht werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Bei gleichzeitiger eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Elimination des HCT-Anteils von **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** vermindert, so dass ggf. die niedrigere Dosisform zu bevorzugen ist.

Ältere Patienten

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** bei Kindern. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut zum Frühstück mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung sollte **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** – insbesondere bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit – ausschleichend (d. h. über 7–10 Tage) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol, Hydrochlorothiazid oder anderen Thiaziden, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- 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 Lungenerkrankung.

- 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 1,8 mg/100 ml).
- akuter Glomerulonephritis.
- Koma und Präkoma hepaticum.
- therapieresistenter Hypokaliämie.
- schwerer Hyponatriämie.
- Hyperkalzämie.
- Gicht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit dem Einzelwirkstoff Bisoprolol und der dafür empfohlenen Titrationsphase begonnen werden).
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen).
- gleichzeitiger Behandlung mit Inhalationsnarkotika.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden.
- strengem Fasten.
- laufender Desensibilisierungstherapie.
- 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 Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und eine Erhöhrung von β_2 -Sympathomimetika erforderlich.

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

Wie auch andere β -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Das trifft auch bei laufender Desensibilisierungstherapie zu. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestischer Psoriasis sollte die Verordnung von β -Blockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

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

Fälle von akuter Cholezystitis sind bei Patienten mit Cholelithiasis berichtet worden.

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts
Durch die Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche Langzeitgabe von **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hyperkalzämie.

Hypokaliämie führt eher zur Entwicklung von schweren Arrhythmien, teilweise zu Torsades de pointes mit tödlichem Ausgang.

Während der Langzeitbehandlung mit **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterol und Triglyceride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Hinweis:

Während der Behandlung mit **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** 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.

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 Reflex tachykardien 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 ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Photosensibilisierungsreaktionen können in Verbindung mit Thiaziddiuretika auftreten. Falls Photosensibilisierungsreaktionen auftreten wird empfohlen exponierte Körperbereiche vor Sonnen- bzw. UV-A-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** abubrechen.

Die Anwendung von **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Bisoprolol-**

ratiopharm® comp. Filmtabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeine Information:

Es muss berücksichtigt werden, dass in Folge von Störungen des Kaliumgehaltes im Serum bestimmte Arzneimittel beeinflusst werden können.

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe wie z. B. Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.

Lithium: **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** 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, Amlodipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin sowie andere Antihypertensiva: Gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin II Antagonisten: bei Patienten mit bestehender Natriumdepletion und insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist übermäßige Blutdrucksenkung und/oder akute Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn mit ACE-Hemmern möglich. Bei einer durch eine diuretische Therapie entstandene Natriumdepletion sollte entweder das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer Therapie abgesetzt werden oder die Therapie mit ACE Hemmern einschleichend mit geringer Dosis begonnen werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): 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.

Antiarrhythmika können Torsades de pointes auslösen: Klasse IA Substanzen (z. B. Chinidin, Disopyramid), und Klasse III (z. B. Amiodaron und Sotalol). Hypokaliämien können das Auftreten von Torsades de pointes begünstigen. Hypokaliämien sind zu vermeiden und, falls notwendig, zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu kontrollieren. Im Fall eines Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika verabreicht werden (Schrittmachertherapie).

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, die einen Torsade de pointes auslösen können: Astemizol, Erythromycin i. v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin und Vincamin. Hypokaliämien können das Auftreten von Torsades de pointes begünstigen. Im Falle einer Hypokaliämie sind Arzneimittel zu verwenden, die keinen Torsade de pointes auslösen können.

Parasympathomimetika: Kombinationstherapie kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

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

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflex tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (s. a. Abschnitt 4.4).

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

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs): Verminderte blutdrucksenkende Wirkung.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann es durch gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika zu akutem Nierenversagen kommen.

Beta-Sympathomimetika: Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

Sympathomimetika, die α - und β -Rezeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin): Mögliche Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Claudicatio intermittens. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Die Wirkung von Harnsäure-senkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Einnahme

von *Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten* abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von *Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten* mit Glucocorticoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien auftreten.

Cholestyramin, Colestipol: Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von *Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten*.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Corticosteroide: verminderter antihypertensiver Effekt

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

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

Salicylate: Bei hoch dosierter Anwendung von Salicylaten kann deren toxische Wirkung auf das ZNS verstärkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene auswirken. Im Allgemeinen reduzieren Beta-Rezeptorenblocker die Durchblutung der Plazenta, was mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können beim Fötus und Neugeborenen auftreten. Falls eine Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern notwendig ist, sind Beta1-selektive Betablocker zu bevorzugen.

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. Aufgrund 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 Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder 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

Die Behandlung des Bluthochdrucks 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie.
Sehr selten	Agranulozytose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochloridämie sowie Hyperkalzämie).
Gelegentlich	Appetitlosigkeit.
Sehr selten	metabolische Alkalose.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich	Schlafstörungen, Depressionen.
Selten	Alpträume, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig	Schwindel*, 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 bestehenden Herzinsuffizienz.
--------------	--

Gefäßerkrankungen:

Häufig	Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten.
Gelegentlich	orthostatische Dysregulation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich	Muskelschwäche und -krämpfe.
--------------	------------------------------

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten	Potenzstörungen.
--------	------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig	Müdigkeit*.
Gelegentlich	Asthenie.
Sehr selten	Brustschmerzen.

Untersuchungen:

Häufig	Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins, Glukosurie.
Gelegentlich	Anstieg der Amylase, reversibler Anstieg des Serumkreatinins und Harnstoffs.
Selten	Anstieg der Leberenzymwerte (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.

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-Risik

ko-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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Bisoprolol

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z. B. Wadenkrämpfen), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Schock führen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von **Bisoprolol-ratiopharm® comp. Filmtabletten** zu vermindern.

Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen neben der Überwachung der vitalen Parameter wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, des Säure-Basen-Haushaltes, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen ggf. korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden

Atropin:

0,5–2,0 mg intravenös als Bolus.

Glukagon:

Initial 1–10 mg intravenös anschließend 2–2,5 mg/Std. als Dauerinfusion.

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:

Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Bei Hypovolämie:
Volumensubstitution

Bei Hypokaliämie:
Kaliumsubstitution

Bei Kreislaufkollaps:
Schocklagerung, ggf. Schocktherapie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker, kardioselektive und Thiazide
ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein β -Rezeptorenblocker, der bezüglich der Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol besitzt eine ausgeprägte β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Bisoprolol kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren in geringem Ausmaß eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

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 Kalium-Ionen). 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 Calcium-Ausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u. a. die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit verringerten Ansprechbarkeit auf Noradrenalin.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblen Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Bioverfügbarkeit:

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90 % bioverfügbar.

Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig (> 90 %) resorbiert. Bei der ersten Leberpassage (First-pass-Effekt) werden maximal 10 % der Dosis durch Metabolisierung inaktiviert. Hohe Resorptionsquote und kleiner First-pass-Effekt führen zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zu einem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich das Resorptionsverhalten ändert. Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol ist in beiden Fällen gleich.

Verteilung:

Bisoprolol wird zu 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Interaktionen mit anderen Pharmaka im Sinne von Verdrängung aus einer Plasmaproteinbindung treten daher nicht auf. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist unempfindlich gegen pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, z. B. bei erhöhten sauren α_1 -Glykoproteinen.

Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein mittelgroßes Verteilungsvolumen auf. Die genaue Bestimmung nach intravenöser Applikation ergab ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 226 ± 11 l.

Metabolisierung und Ausscheidung:

Bisoprolol wird über zwei äquieffektive Clearance-Wege – zur Hälfte Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten in der Leber, zur anderen Hälfte renale Ausscheidung als unveränderte Substanz – aus dem Plasma entfernt.

Eliminationshalbwertszeit:

Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10–12 Stunden aus dem Plasma eliminiert.

Maximale Plasmaspiegel werden 1–3 Stunden nach Applikation erreicht.

Bisoprolol als hoch β_1 -selektiver Betablocker hat bei Einmalapplikation pro Tag bei Hypertonie und Angina pectoris eine zuver-

lässige 24-Stunden-Wirkung. Die Erfolgsraten liegen für beide Indikationen um 80 %.

Hydrochlorothiazid

Bioverfügbarkeit:

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

Verteilung:

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

Metabolisierung und Ausscheidung:

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

Eliminationshalbwertszeit:

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

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1–2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10–12 Stunden, die antihypertensive Wirkung bis zu 24 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Bisoprolol

Bei oraler Applikation lag die LD₅₀ bei einer Nachbeobachtungsperiode von 14 Tagen für die Maus bei 734, für die Ratte bei 1116, für den Hund bei 90 mg/kg KG. Bei intravenöser Applikation ergaben sich Werte von 127 (Maus), 53 (Ratte) bzw. 24 mg/kg (Hund).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid erwies sich in akuten Toxizitätsuntersuchungen als relativ gering toxisch. Bei Mäusen und Ratten war die LD₅₀ nach oraler Gabe größer als 10 g/kg KG. Hunde tolerierten oral 2 g/kg KG ohne toxische Anzeichen.

Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid

Bei oraler Applikation lag die LD₅₀ bei einer Nachbeobachtungsperiode von 14 Tagen für die Maus bei 3671 mg/kg KG, d.h. 1048 mg Bisoprolol und 2623 mg Hydrochlorothiazid, für die Ratte bei 3312 mg/kg KG, d.h. 946 mg Bisoprolol und 2366 mg Hydrochlorothiazid.

Es zeigte sich keine Potenzierung der akuten Toxizität beider Komponenten in Ratten und Mäusen. Die Gesamtoxizität für beide Spezies war niedrig.

b) Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Bisoprolol

Nach 6-monatiger oraler Applikation in Tagesdosen von jeweils 15, 50 bzw. 150 mg/kg wurden bei Ratten keine toxischen Effekte festgestellt. Für Beagle-Hunde waren 10 mg/kg, ebenfalls 6 Monate täglich verabreicht, nicht toxisch.

Die 12-monatige tägliche Behandlung mit 25 mg/kg wurde von Ratten ohne toxische Schädigung vertragen. Auch 75 mg/kg wurden, abgesehen von einer geringgradig verminderten Körpergewichtszunahme, vertragen. In einer 12-Monats-Studie an Beagle-Hunden wurden Tagesdosen von jeweils 3, 10 bzw. 30 mg/kg toleriert.

Hydrochlorothiazid

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Hund und Ratte zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid

Nach 6-monatiger oraler Applikation an Ratten und Hunden wurden keine neuen, nicht schon bei der Prüfung der Einzelsubstanzen festgestellten Befunde erhoben. In der Rattenstudie wurde bei einem Vielfachen der humantherapeutischen Tagesdosis ein geschlechts- und speziesspezifischer Anstieg von Myokardveränderungen festgestellt. Diese Veränderungen sind Ausdruck einer übersteigerten pharmakodynamischen Wirkung und nicht Zeichen von Zytotoxizität.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Bisoprolol

Weder in bakteriellen Mutagenitätstests noch im Punktmutationstest und im Chromosomenaberrationstest an Fibroblasten des chinesischen Streifenhamsters, noch bei Mutagenitätsuntersuchungen in vivo (Mikrokerneltest an der Maus, Chromosomenuntersuchungen am chinesischen Streifenhamster) wurden Anzeichen eines mutagenen Potentials gefunden.

In Langzeitfütterungsversuchen an Mäusen in Tagesdosen von 10, 50 bzw. 250 mg/kg (20 Monate) und an Ratten in Tagesdosen von 5, 25 bzw. 125 mg/kg (26 Monate) wirkte Bisoprolol nicht kanzerogen.

Hydrochlorothiazid

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Hydrochlorothiazid.

Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid

Die Kombination von Bisoprolol und Hydrochlorothiazid wurde in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen eingehend geprüft. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Studien zur Kanzerogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Bisoprolol

Bisoprolol hatte bei Ratten keinen Einfluss auf Fertilität und allgemeine Reproduktionsfähigkeit.

Tagesdosen von bis zu 6,25 mg/kg KG bei Kaninchen sowie bis zu 40 mg/kg KG bei Ratten hatten keinen embryotoxischen oder teratogenen Effekt. Höhere Dosen wirkten embryotoxisch, aber nicht teratogen. Embryotoxizität ist ein allen β -Blockern

gemeinsamer Befund, sobald Ratten und Kaninchen genügend hohe Dosen verabreicht werden.

Bisoprolol, in Tagesdosen von 15 sowie 50 mg/kg KG trächtigen Ratten verabreicht, hatte keine negativen Auswirkungen auf Mutter- und Jungtiere. Auch die Reproduktionsfähigkeit der F1-Tiere und die Entwicklung der F2-Jungtiere bis zum 28. Lebenstag waren unbeeinflusst.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Beim Menschen liegen Erfahrungen für über 7500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im ersten Trimester exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Verwendung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiazid-Diuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

Kombination Bisoprolol/Hydrochlorothiazid

In Tierversuchen haben sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergeben. Die embryotale Dosis liegt bei Ratten zwischen 60 und 180 mg/kg/Tag und bei Kaninchen bei 35 mg/kg/Tag.

In der Peri-Postnatalstudie verursachte die Verabreichung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid an Ratten ab einer Dosis von 35 mg/kg/Tag eine leichte Verzögerung des Wachstums und der Entwicklung der Jungtiere. Die Reproduktionsfähigkeit der F0- und der F1-Generation sowie die Entwicklung der F2-Jungtiere waren bis zum 28. Lebenstag unbeeinflusst.

Es bestehen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung der Kombination in der Schwangerschaft und in der Stillzeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Calciumhydrogenphosphat, Dimeticon 100, Macrogol 400, Hypromellose, Titandioxid, Eisen(III)-oxid, Eisen(II,III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung:

Bisoprolol-ratiopharm® comp.
5 mg/12,5 mg Filmtabletten
3 Jahre

Bisoprolol-ratiopharm® comp.
10 mg/25 mg Filmtabletten
4 Jahre

HDPE-Dose:
6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:
Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Flasche:
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Filmtabletten
Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 98 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Bisoprolol-ratiopharm® comp.
5 mg/12,5 mg Filmtabletten*
33198.00.00

*Bisoprolol-ratiopharm® comp.
10 mg/25 mg Filmtabletten*
33198.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. August 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt