

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bisoprolol comp. AbZ 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol comp. AbZ 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 4,24 mg Bisoprolol) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 8,49 mg Bisoprolol) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol comp. AbZ 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Lilafarbige, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite. Aufgeprägter Code „B-H“ und „5–12“ auf einer Seite der Tablette.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

Lilafarbige, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite. Aufgeprägter Code „B-H“ und „10–25“ auf einer Seite der Tablette.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixe Kombination ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit einem der Einzelwirkstoffe Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

1 Tablette täglich.

Die fixe Kombination (Bisoprololhemifumarat 5 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg oder Bisoprololhemifumarat 10 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg) kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Bisoprololhemifumarat 5 mg bzw. 10 mg oder Hydrochlorothiazid 12,5 mg bzw. 25 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Es wird empfohlen, zunächst eine individuelle Dosistitration für die beiden arzneilich wirksamen Bestandteile durchzuführen. Falls es unter klinischen Gesichtspunkten angebracht ist, kann ein direkter Übergang von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Normalerweise ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen.

Niereninsuffizienz

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von Bisoprololhemifumarat 5 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg und Bisoprololhemifumarat 10 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg vermindert, so dass ggf. die niedrigere Dosisform (Bisoprololhemifumarat 5 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg) zu bevorzugen ist.

Bei Patienten mit schwerer Nieren- (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml) und Leberinsuffizienz darf die Kombination Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid im Kindesalter vor, daher kann die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zum Frühstück eingenommen.

Nach einer Langzeittherapie – insbesondere bei bestehender koronarer Herzerkrankung – muss Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid ausschleichend (durch schrittweise Halbierung der Dosis über 7–10 Tage) abgesetzt werden, da eine abrupte Beendigung der Therapie zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die einer intravenösen Therapie mit inotropen Substanzen bedarf
- 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
- schweren Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen eines Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis

- schwerer Leberinsuffizienz einschließlich hepatischem Präkoma und Koma
- metabolischer Azidose
- refraktärer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- Gicht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sollte – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit Bisoprolol als Monopräparat eingeleitet werden, wobei eine initiale Titrationsphase einzuhalten ist)
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen), siehe unten
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; die Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden
- strengem Fasten
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (vor allem zu Beginn der Behandlung kann eine Zunahme der Beschwerden auftreten)
- Hypovolämie
- eingeschränkter Leberfunktion.

Wie auch andere beta-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Das trifft auch bei laufender Desensibilisierungstherapie zu. Die Gabe von Adrenalin führt möglicherweise nicht zum erwarteten therapeutischen Effekt.

Patienten mit bestehender Psoriasis oder mit einer aus der Vorgeschichte bekannten Psoriasis sollten beta-Rezeptorenblocker (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

Unter einer Behandlung mit Bisoprolol können die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiert werden.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach einer vorausgehenden Behandlung mit alpha-Rezeptorenblockern angewendet werden.

Allgemeinanästhesie: Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Beta-blocker 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 Betablackern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutver-

lusten 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.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die zu entsprechenden Beschwerden führen können, sollte begleitend eine bronchodilatierende Behandlung durchgeführt werden. Gelegentlich kann es bei Patienten mit Asthma zu einer Erhöhung des Atemwegs-widerstands kommen, so dass u. U. eine Erhöhung der Dosis von beta-2-Sympathomimetika erforderlich werden kann.

Falls Photosensibilitätsreaktionen auftreten, wird empfohlen, exponierte Körperbereiche vor Sonnen- bzw. künstlichen UVA-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid abzubrechen.

Wegen des Gehalts an Hydrochlorothiazid kann eine langzeitige Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie sowie zu Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie führen. Hypokaliämie begünstigt das Auftreten schwerer Arrhythmien, insbesondere von Torsades de pointes, die auch tödlich verlaufen können.

Im Verlauf einer Langzeittherapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid wird empfohlen, die Serumelektrolyte (vor allem Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren.

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

Durch Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes kann eine metabolische Alkalose verstärkt werden.

Bei Patienten mit einer Cholelithiasis wurde über das Auftreten einer akuten Cholezystitis berichtet.

Während der Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine kaliumreiche Kost (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse) achten, um den gesteigerten Kaliumverlust ausgleichen zu können. Ein solcher Kaliumverlust kann durch eine begleitende Therapie mit Kalium-sparenden Diuretika reduziert oder verhindert werden.

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

Die Therapie muss in folgenden Situationen beendet werden:

- therapieresistente Störungen des Elektrolythaushalts
- orthostatische Dysregulation
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- Störungen des Zentralnervensystems

- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akute Cholezystitis
- Auftreten einer Vaskulitis
- Verschlechterung einer bestehenden Myopie
- Serumkreatinin-Konzentration über 1,8 mg/100 ml oder Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeiner Hinweis:

Es ist zu beachten, dass bestimmte Arzneimittel durch einen veränderten Kaliumspiegel in ihrer Wirkung beeinflusst werden können.

Die folgenden Kombinationen werden nicht empfohlen

Lithium: Bisoprolol/Hydrochlorothiazid kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Effekte von Lithium aufgrund verminderter Elimination von Lithium verstärken.

Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ: Negative Wirkung auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Erregungsleitung. Die intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten, die unter einer Behandlung mit beta-Rezeptorenblockern stehen, kann zu schwerer Hypotonie und einem AV-Block führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe (z. B. Clonidin, Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin): **Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva** kann zu einer Reduktion der Herzschlagfolge und des Auswurfvolumens und zu Vasodilatation führen. **Abruptes Absetzen**, besonders vor Beendigung der beta-Blockertherapie, **kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.**

Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts von beta-Rezeptorenblockern, zugleich aber auch Gefahr hypertensiver Krisen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Antihypertensiva ist ein gesteigerter blutdrucksenkender Effekt möglich.

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-Hem-

mern einschleichend mit geringer Dosis begonnen werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin): Mögliche Potenzierung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und Zunahme der negativ inotropen Wirkung.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Potenzierung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit.

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

Nicht antiarrhythmisch wirkende Arzneimittel, die Torsades de pointes hervorrufen können (z. B. Astemizol, Erythromycin i. v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin): Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades de pointes begünstigen. Bei bestehender Hypokaliämie dürfen keine Arzneimittel angewendet werden, die Torsades de pointes auslösen können.

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin): Kombinationstherapie kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts. Eine Blockade von beta-Adrenorezeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Anästhetika: Abschwächung einer Reflex-tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko. Die Aufrechterhaltung der beta-Blockade vermindert das Risiko für Herzrhythmusstörungen während Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist sollte von dem Patienten über die Einnahme eines beta-Rezeptorenblockers (z. B. Bisoprolol) informiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit, Senkung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid 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): NSAIDs können die blutdrucksenkende Wirkung vermindern. Bei hoch dosierter Anwendung von Salicylaten können die toxischen Wirkungen von Salicylaten auf das Zentralnervensystem potenziert werden.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) ein akutes Nierenversagen auslösen.

Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.

Beta-Sympathomimetika: Kombination mit Bisoprolol kann zu einer gegenseitigen Wirkungsabschwächung führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen können höhere Adrenaldosen erforderlich sein.

Sympathomimetika, die alpha- und beta-Rezeptoren aktivieren: Kombination mit Bisoprolol kann zur möglichen Erhöhung des Blutdrucks führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven beta-Blockern wahrscheinlicher.

Kaliuretische Arzneimittel können einen gesteigerten Kaliumverlust bedingen.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere blutdrucksenkende Arzneimittel: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Rifampicin: Leichte Abnahme der Halbwertszeit von Bisoprolol, die vermutlich durch eine Induktion arzneimittelabbauender Enzyme in der Leber bedingt ist. In der Regel ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

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

Die Wirkung von Arzneimitteln, die den Harnsäurespiegel senken, kann durch die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien kann einen gesteigerten Kaliumverlust bedingen.

Die Wirkung curareartiger Muskelrelaxantien kann durch Bisoprolol/Hydrochlorothiazid verstärkt bzw. verlängert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): Es muss mit einer gesteigerten Knochenmarktoxizität gerechnet werden.

Cholestyramin, Colestipol: Reduzieren die Resorption des in Bisoprolol/Hydrochlorothiazid enthaltenen Hydrochlorothiazids.

Weitere Arzneimittel, deren gleichzeitige Anwendung besondere Vorsicht erfordert, sind orale Antikoagulantien (die antithrombotische Wirkung kann durch Thiazide abgeschwächt werden) und Probenecid (verminderter Harnfluss).

Sonstige zu beachtende Kombinationen

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Corticosteroide: Verminderter antihypertensiver Effekt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern beta-Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch

kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode der Foeten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem beta-Blocker erforderlich ist, so sind beta-1-selektive beta-Blocker 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. 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 Elektrolythaushalts 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

Im Allgemeinen hat Bisoprolol/Hydrochlorothiazid keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

In einer Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit beeinträchtigte Bisoprolol nicht die Fahrtüchtigkeit. Allerdings können die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund individuell unterschiedlichem Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigt werden. Hieran ist insbesondere zu Beginn der Therapie, bei einer Änderung der Medikation oder in Verbindung mit Alkohol zu denken.

4.8 Nebenwirkungen

Die bekannt gewordenen Nebenwirkungen dieses Arzneimittels sind in der Regel durch seine pharmakologischen Wirkungen bedingt.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Hinweis:

Klinische Anzeichen einer Hypokaliämie: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus, Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseinsstörungen, Koma, EKG-Veränderungen.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigsten Symptome, die man bei einer Überdosierung mit beta-Blockern erwartet, sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Erregungsleitungsstörungen im EKG, Hypoglykämie. Auf eine einmalige Gabe einer hohen Bisoprolol-Dosis wird interindividuell mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit reagiert. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich sehr empfindlich.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung von Hydrochlorothiazid ist gekennzeichnet durch das Ausmaß von Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Häufigste Zeichen dafür sind Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, Hypovolämie, Hypotonie und Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8).

Vorgehensweise

Im Allgemeinen werden beim Auftreten einer Überdosierung das Absetzen der Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid und unterstützende und symptomatische Maßnahmen empfohlen.

Die zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Effizienz der Hämodialyse zur Elimination von Hydrochlorothiazid vor.

Die durch eine Überdosierung verursachte Bradykardie wird mit Atropin (1–2 mg intravenös), Isoprenalin oder einem passageren Herzschrittmacher behandelt. Der Blutdruckabfall wird mit intravenöser Volumenzufuhr und bei Bedarf mit der Gabe vaso-konstriktorisch wirkender Katecholamine behandelt.

Bronchospasmen können mit Theophyllin, Theophyllin-Derivaten oder beta-Sympathomimetika behandelt werden.

Liegt die Ingestion einer Überdosis erst kurze Zeit zurück (0–2 Stunden), kann dem Patienten Aktivkohle gegeben und eine Magenspülung erwogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, sowie Elektrolyt- und Glukosespiegel müssen überwacht werden.

Bisoprolol comp. AbZ Filmtabletten

	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000) einschließlich Einzelfälle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			– Leukopenie – Thrombozytopenie	– Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	– Hyperglykämie – Hyperurikämie – Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie)	– verminderter Appetit		– Metabolische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen		– Schlafstörungen – Depression	– Alpträume – Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	– Schwindel* – Kopfschmerzen*			
Augenerkrankungen			– verminderter Tränenfluss (bei Trägern von Kontaktlinsen zu beachten) – Sehstörungen	– Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			– Hörstörungen	
Herzerkrankungen		– Bradykardie – Störungen der AV-Überleitung – Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz		
Gefäßerkrankungen	– Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	– orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		– Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiver Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte	– allergische Rhinitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	– Übelkeit – Erbrechen – Durchfall – Obstipation	– Bauchschmerzen – Pankreatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			– Hepatitis – Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			– Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria)	– beta-Rezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen oder verstärken oder psoriasiforme Exantheme hervorrufen – Alopezie – Kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		– Muskelschwäche und -krämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			– Potenzstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	– Erschöpfung*	– Asthenie		– Thoraxschmerz
Untersuchungen	– Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins – Glucosurie	– Amylase-Anstieg – reversibler Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff	– Anstieg der Leberenzyme (ASAT, ALAT)	

* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind in der Regel leicht ausgeprägt und verschwinden meist innerhalb von 1–2 Wochen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver beta-Rezeptorenblocker und Thiazide
 ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein beta-Rezeptorenblocker, der im Hinblick auf seine lipophilen resp. hydrophilen Eigenschaften eine intermediäre Stellung einnimmt. Bisoprolol ist in hohem Maße beta-1-selektiv („kardioselektiv“) und zeigt weder eine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) noch einen klinisch relevanten membranstabilisierenden Effekt. Durch die Blockade von beta-Rezeptoren am Herzen unterdrückt Bisoprolol die kardiale Antwort auf eine sympathoadrenerge Stimulation. Dies führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität und damit zu einer Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär die Elektrolytexkretion erhöht; das durch die hieraus folgende osmotische Wirkung gebundene Wasser führt sekundär zu einer Steigerung der Urinausscheidung.

Der Rücktransport von Natrium aus dem renalen Tubulussystem in das Blut wird blockiert. Hierdurch wird die Rückresorption von Natrium gehemmt. Der natriuretische Effekt geht mit einer gesteigerten Kalium- und Magnesiumausscheidung einher.

Hydrochlorothiazid hemmt überwiegend die Natriumrückresorption im distalen Tubulus, so dass maximal etwa 15 % der glomerulär filtrierten Natriummengen ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Exkretion von Chlorid entspricht grob demjenigen von Natrium.

Hydrochlorothiazid verursacht außerdem eine gesteigerte Kaliumausscheidung, die im Wesentlichen durch die Sekretion von Kalium im distalen Tubulus und im Sammelrohr bedingt ist (gesteigerter Na^+/K^+ -Austausch). Die saluretische bzw. diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch eine bestehende Azidose oder Alkalose nicht in nennenswertem Umfang beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial in geringem Umfang vermindert. Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid nimmt die Calciumausscheidung über die Nieren ab, so dass es zu einer Hyperkalzämie kommen kann.

Hydrochlorothiazid senkt durch eine Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur den peripheren Widerstand.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensitivem Diabetes insipidus entfaltet Hydrochlorothiazid einen antidiuretischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol aus einer Filmtablette beträgt ca. 90 %. Bisoprolol wird annähernd vollständig (> 90 %) aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Da zugleich der First-pass-Effekt in der Leber nur sehr gering ausgeprägt ist (< 10 %), ergibt sich eine absolute Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl auf nüchternen Magen als auch zum Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich hieraus Veränderungen der Resorption oder der Bioverfügbarkeit ergeben.

Verteilung

Bisoprolol wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, z. B. der alpha-1-Glykoproteine, haben keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Bisoprolol. Im Plasma werden Spitzenkonzentrationen in der Regel 1–3 Stunden nach der Einnahme gemessen. Bisoprolol ist nur mäßig lipophil und wird daher nur in geringem Umfang an Plasmaproteine gebunden; sein Verteilungsvolumen beträgt 226 ± 11 l ($x \pm$ Standardabweichung).

Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über zwei gleich wirksame Eliminationswege aus dem Körper ausgeschieden: eine Hälfte wird in der Leber in unwirksame Metabolite umgewandelt und in dieser Form über die Nieren ausgeschieden, die andere Hälfte wird in unveränderter Form renal eliminiert.

Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt 10–12 Stunden. Die C_{max} - und die AUC-Werte von Bisoprolol unter Steady-state-Bedingungen sind für die fixe Kombination mit Hydrochlorothiazid und für das Monopräparat bioäquivalent.

Hydrochlorothiazid

Bioverfügbarkeit

Nach oraler Anwendung wird Hydrochlorothiazid zu etwa 80 % aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt 71 ± 15 %.

Verteilung

Hydrochlorothiazid wird zu 64 % an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Bei gesunden Menschen wird Hydrochlorothiazid zu über 95 % in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Eliminationshalbwertszeit

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 9–13 Stunden. Spitzenkonzentrationen werden im Plasma für gewöhnlich nach 2–5 Stunden gemessen. Diese Zeit ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert und beträgt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ca. 20 Stunden.

Der diuretische Effekt setzt innerhalb von 1–2 Stunden ein und hält, abhängig von der angewandten Dosis, für 10–12 Stunden an; die blutdrucksenkende Wirkung hält bis zu 24 Stunden lang an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol und Hydrochlorothiazid haben in den konventionellen präklinischen Toxizitätsstudien (Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen lassen. Wie andere beta-Rezeptorenblocker verursachte auch Bisoprolol in hohen Dosen im Tierversuch toxische Wirkungen bei der Mutter (verminderte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme) und beim Embryo/Foetus (erhöhtes Risiko für Spätaborte, vermindertes Geburtsgewicht, Retardierung der körperlichen Entwicklung bis zum Ende der Stillzeit). Dagegen haben sich weder Bisoprolol noch Hydrochlorothiazid als teratogen wirksam erwiesen. Bei einer Kombination der beiden Wirkstoffe fand sich keine Zunahme der Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
 Calciumhydrogenphosphat
 Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
 Dimeticon 350
 Macrogol 400
 Titandioxid
 Eisen(III)-oxid
 Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bisoprolol comp. AbZ 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

3 Jahre

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 50 und 100 Tabletten in einer PVC/PE/PVDC/Al-Bliesterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol comp. AbZ 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
 56540.00.00

Bisoprolol comp. AbZ Filmtabletten

*Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg
Filmtabletten*
56540.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung:
21. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt