

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

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

Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

Eine 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. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchrinne.

Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchrinne.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixe Dosiskombination ist angezeigt bei Patienten, deren Blutdruck mit Bisoprololhemifumarat oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es wird eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen. Wenn es klinisch angebracht ist, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Dosis beträgt 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid 1-mal täglich (entsprechend 1 Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. ½ Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis auf 1-mal täglich 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 2 Filmtabletten Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. 1 Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg) erhöht werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Die Therapie sollte mit der niedrigsten möglichen Dosierung begonnen werden.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) und leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird jedoch ein Monitoring empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid vermindert, so dass die niedriger dosierte Darreichungsform zu bevorzugen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Da keine Erfahrungen mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid bei Kindern vorliegen, kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit zum Frühstück eingenommen werden.

Nach Langzeitbehandlung sollte Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid – insbesondere bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit – ausschleichend abgesetzt werden (d.h. Halbierung der Dosis über 7–10 Tage), da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid und andere Thiazide, Sulfonamide, Bisoprolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erforderlich macht;
- kardiogener Schock;
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Schrittmacher);
- Sick-Sinus-Syndrom;
- sinuatrialer Block;
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/Minute vor Behandlungsbeginn;
- Spätstadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Raynaud-Syndrom;
- schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung;
- metabolische Azidose;
- therapieresistente Hypokaliämie;
- schwere Hyponatriämie;
- Hyperkalzämie;
- schwere Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml);
- akute Glomerulonephritis;
- schwere Leberinsuffizienz einschließlich hepatisches Präkoma und Koma;
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4);
- Gicht;
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);

- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- gleichzeitige Einnahme von Floctafenin und Suloprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit dem Einzelwirkstoff Bisoprololhemifumarat unter Einhaltung einer speziellen Titrationsphase begonnen werden);
 - Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen);
 - gleichzeitiger Behandlung mit Inhalationsanästhetika;
 - Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden);
 - strengem Fasten;
 - gleichzeitiger Desensibilisierungstherapie;
 - AV-Block I. Grades;
 - Prinzmetal-Angina;
 - peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere zu Therapiebeginn möglich);
 - Hypovolämie;
 - eingeschränkter Leberfunktion;
 - Patienten mit Hyperurikämie; hier ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht;
 - 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 ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein;
- Photosensibilisierungsreaktionen können in Verbindung mit Thiaziddiuretika auftreten. Falls Photosensibilisierungsreaktionen auftreten, wird empfohlen exponierte Körperbereiche von Sonnen- bzw. UVA-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein die Behandlung mit Bisoprolol comp. Heumann abzubrechen.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die zu Symptomen führen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann bei Astmapatienten eine Zunahme des Atemwegswiderstandes auftreten, daher muss die Dosis von Beta-2-Sympathomimetika möglicherweise erhöht werden. Eine Langzeittherapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid kann, bedingt durch die Hydrochlorothiazid-Komponente, zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektro-

lythaushalts führen, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie.

Eine Hypokaliämie begünstigt das Entstehen von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, insbesondere von möglicherweise tödlichen Torsade-de-pointes.

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

Wie andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Adrenalingabe zeigt nicht immer den erwarteten therapeutischen Effekt.

Bei Patienten mit bestehender Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Anwendung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom dürfen Betablocker (z. B. Bisoprolol) erst nach Alpha-Rezeptor-Blockade angewendet werden.

Während einer Behandlung mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) können die Symptome einer Hyperthyreose verschleiert sein. Eine Therapie mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) sollte ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit Cholelithiasis wurde über akute Cholezystitis berichtet.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit HCTZ unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hinweise:

Während einer Langzeittherapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride), Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie eine kaliumreiche Kost (z. B. Bananen, Gemüse, Nüsse) sichergestellt werden, um den vermehrten Kaliumverlust zu kompensieren. Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika reduziert oder vermieden werden.

Die Anwendung von Bisoprolol comp. Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen einer Anwendung von Bisoprolol comp. Heumann als Dopingmittel können nicht abgesehen werden; schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeine Information

Es ist zu beachten, dass durch Störungen des Kaliumhaushaltes bestimmte Arzneimittel beeinflusst werden können.

Kontraindizierte Kombinationen

Floctafenin:

Bisoprolol kann kompensatorische kardiovaskuläre Reaktionen auf Floctafenin-induzierte Hypotonie oder Schock hemmen.

Sultoprid:

Die gleichzeitige Gabe von Bisoprolol kann das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöhen.

Nicht empfohlene Kombinationen

Kalziumantagonisten wie Verapamil und in geringerem Ausmaß Diltiazem:

Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Erregungsleitung. Intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten unter Betablocker-Behandlung kann zu einer profunden Hypotonie und atrioventrikulärem Block führen.

Clonidin:

Erhöhtes Risiko einer „Rebound-Hypertonie“, überschießender Abfall der Herzfrequenz sowie Verzögerung der Erregungsleitung. Eine Clonidin-Therapie darf erst beendet werden, wenn einige Tage zuvor die Therapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid beendet wurde. Anschließend kann Clonidin ausschleichend abgesetzt werden.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer):

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung des Betablockers, aber auch erhöhtes Risiko einer hypertensiven Krise.

Lithium:

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid kann durch eine Verminderung der Ausscheidung von Lithium dessen kardio- und neurotoxische Wirkung verstärken.

Nicht antiarrhythmisch wirkende Arzneimittel, die Torsade-de-pointes induzieren können: Astemizol, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin:

Beim Vorliegen einer Hypokaliämie sind Arzneimittel einzusetzen, die keine Torsade-de-pointes hervorrufen können.

Nur mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin):

Erhöhtes Hypotonie-Risiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann eine gleichzeitige Therapie mit Betablockern zu Herzversagen führen.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten:

Risiko eines ausgeprägten Blutdruckabfalls zu Behandlungsbeginn. 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 entstandenen 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):

Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron):

Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atriale Überleitungszeit.

Bestimmte Antiarrhythmika können Torsade-de-pointes hervorrufen: Klasse IA-Arzneimittel (Chinidin, Disopyramid), Amiodaron, Sotalol. Eine Hypokaliämie ist zu vermeiden und wenn notwendig zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu überwachen. Im Falle von Torsade-de-pointes dürfen keine Antiarrhythmika gegeben werden (elektrischer Schrittmacher!).

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin):

Mögliche Verlängerung der AV-Überleitungszeit.

Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin oder Clonidin können zu einem exzessiven Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz sowie einer verzögerten kardialen Überleitungszeit führen.

Andere Betablocker, einschließlich der in Augentropfen enthaltenen, haben additive Wirkung.

Insulin und orale Antidiabetika:

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Eine Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel:

Abschwächung einer Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko. Eine Fortsetzung der Betablockade reduziert das Risiko für Arrhythmien während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Narkosearzt sollte über die Behandlung des Patienten mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) informiert werden.

Digitalisglykoside:

Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit. Bei unter Behandlung mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid auftretender Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit auf Herzglykoside aufweisen, was zu einer Verstärkung ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen führen kann.

Prostaglandin-Synthetase-Hemmer:

Verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei hoch dosierter Anwendung von Salizylaten kann die toxische Wirkung der Salizylate auf das ZNS verstärkt sein.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) zu akutem Nierenversagen führen.

Ergotamin-Derivate:

Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.

Sympathomimetika:

Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Arzneimittel führen. Zur Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere Antihypertensiva:

Verstärkter blutdrucksenkender Effekt.

Rifampicin:

Geringfügige Verkürzung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglicherweise durch Induktion arzneimittelabbauender Enzyme in der Leber. Eine Dosisanpassung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Therapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.

Gleichzeitige Gabe von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid mit Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid verstärkt bzw. verlängert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat):

Es ist eine erhöhte Knochenmarktoxizität zu erwarten.

Cholestyramin, Colestipol:

Verminderung der Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid.

Methyldopa:

Es sind in Einzelfällen Hämolyisen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzen (die antithrombotische Wirkung kann durch Thiazide vermindert werden) und Probenecid (verminderte Diurese).

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten**Mefloquin:**

Erhöhtes Bradykardie-Risiko.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Betablocker können bei Feten und Neugeborenen Bradykardie, Hypoglykämie und Hypotonie auslösen. Hydrochlorothiazid steht unter Verdacht, beim Neugeborenen Thrombozytopenie auszulösen.

Die Anwendung von HCTZ in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, da Bisoprolol wahrscheinlich, und Hydrochlorothiazid sicher in die Muttermilch sezerniert wird. Hydrochlorothiazid kann die Milchproduktion hemmen.

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

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

In einer Studie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit schränkte Bisoprolol die Fahrtüchtigkeit nicht ein. Jedoch kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte insbesondere zu Therapiebeginn, bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die beschriebenen Nebenwirkungen lassen sich im Allgemeinen auf die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zurückführen.

Siehe Tabelle

Spezieller Hinweis

Klinische Symptome einer Hypokaliämie sind: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesie, Lähmungserscheinungen, Apathie, Schwäche der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus, oder Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseinsstörungen, Koma und Veränderungen im EKG.

Die Therapie muss abgebrochen werden bei:

- therapieresistenten Störungen des Elektrolythaushalts,
- orthostatischen Kreislaufstörungen,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,

	Häufig (≥ 1 %, < 10 %)	Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)	Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)	Sehr selten (< 0,01 %)
Störungen des Blut- und Lymphsystems			– Leukopenie – Thrombozytopenie	– Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	– Erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel – Hyperglykämie und Glukosurie – Hyperurikämie – Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, des Weiteren Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie) – metabolische Alkalose			
Störungen des Nervensystems	– Müdigkeit* – Erschöpfung* – Schwindelgefühl* – Kopfschmerzen*	– Schlafstörungen – Depressionen	– Alpträume – Halluzinationen	
Funktionsstörungen der Augen			– verminderter Tränenfluss (wichtig bei Kontaktlinsenträgern) – Sehstörungen	– Konjunktivitis
Funktionsstörungen der Ohren und des Innenohrs			– Beeinträchtigung des Hörvermögens	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

	Häufig (≥ 1 %, < 10 %)	Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)	Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)	Sehr selten (< 0,01 %)
Störungen der Herzfunktion		– Bradykardie – Störungen in der AV-Überleitung – Verschlechterung einer Herzinsuffizienz		– Brustschmerz
Störungen der Kreislau ffunktion	– Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten	– orthostatische Hypotonie		
Störungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums		– Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiver Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte	– allergische Rhinitis	
Gastrointestinale Störungen	– Übelkeit – Erbrechen – Diarrhoe – Obstipation	– Appetitlosigkeit – Bauchschmerz – Anstieg der Amylase – Pankreatitis		
Funktionsstörungen der Leber und Galle			– Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT) – Hepatitis – Ikterus	
Störungen der Haut und des Subkutangewebes			– Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Ausschlag, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria)	– Betablocker können Psoriasis oder Psoriasis-artigen Ausschlag hervorrufen oder verschlimmern – Alopezie – kutaner Lupus erythematoses
Störungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen		– Muskelschwäche und -krämpfe		
Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege		– reversibler Anstieg von Serum-Kreatinin und Harnsäure		
Funktionsstörungen des reproduktiven Systems und Brust-erkrankungen			– Potenzstörungen	

* Diese Symptome treten besonders zu Therapiebeginn auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden oft nach 1–2 Wochen.

- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden,
- zentralnervösen Störungen,
- Pankreatitis,
- Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- akuter Gallenblasenentzündung,
- Auftreten einer Vaskulitis,
- Verschlechterung einer bestehenden Myopie,
- Serum-Kreatinin-Konzentrationen > 1,8 mg/100 ml oder Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

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

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz sowie Überleitungsstörungen im EKG.

Bradykardie infolge einer Überdosierung wird mit Atropin (1–2 mg intravenös), Isoprenalin oder temporär mit einem Schrittmacher behandelt. Blutdruckabfall wird durch intravenöse Flüssigkeitszufuhr und wenn nötig mit Vasopressoren wie Katecholaminen behandelt.

Die Behandlung von Bronchospasmen kann mit Theophyllin, Theophyllin-Derivaten oder Betamimetika erfolgen.

Liegt die Überdosierung erst kurze Zeit zurück (0–2 Stunden), wird dem Patienten Aktivkohle gegeben und eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolyt- und Glukosehaushalt sind zu überwachen. Durch

Hämodialyse kann die Elimination von Bisoprolol nicht nennenswert gesteigert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Betablocker und Thiazide.

ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Betablocker, der in Bezug auf Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist hoch beta-1-selektiv („kardioselektiv“) ohne eigene sympathomimetische Wirkung (ISA), und ohne eine klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung. Durch die Blockade kardialer Beta-Rezeptoren senkt Bisoprolol die Reaktion auf die sympatho-adrenerge Aktivität. Herzfrequenz und Kontraktilität werden gesenkt und damit der Sauerstoffverbrauch des Herzens reduziert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, welches primär die Elektrolytaus-

scheidung erhöht und sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser den Harnfluss steigert.

Der Natriumtransport vom Nierentubulus in das Blut ist gehemmt, was eine Natriumrückresorption verhindert. Diese natriuretische Wirkung geht mit einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung einher.

Hydrochlorothiazid hemmt vornehmlich die Natriumresorption im distalen Tubulus, so dass maximal ca. 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden kann. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Hydrochlorothiazid bewirkt ebenso eine Steigerung der Kaliumausscheidung, die bestimmt ist durch die Kaliumsekretion in den distalen Tubulus und den Sammelleiter (gesteigerter Austausch zwischen Kalium- und Natriumionen). Die saluretische oder diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid wird nicht wesentlich durch eine Azidose oder Alkalose beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate ist anfänglich geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid ist die Kaliumausscheidung über die Nieren herabgesetzt, was eine Hyperkalzämie zur Folge haben kann.

Hydrochlorothiazid vermindert den peripheren Widerstand durch seine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/ oder Serum-Kreatinin > 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensitivem Diabetes insipidus hat Hydrochlorothiazid eine antidiuretische Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol aus den Filmtabletten beträgt circa 90 %. Bisoprolol wird nahezu vollständig (> 90 %) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr geringen First-pass-Effekt in der Leber (< 10 %) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann auf nüchternen Magen oder mit dem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30 %. Pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B. alpha-1-Glykoproteine haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bisoprolol. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1–3 Stunden nach Anwendung erreicht. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol nur eine niedrige Plasmaproteinbindung und ein Verteilungsvolumen von 226 ± 11 l ($x \pm \text{SEM}$) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: Die Hälfte der angewendeten Bisoprolol-Dosis wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die renal ausgeschieden werden. Die andere Hälfte wird als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden.

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 10–12 Stunden. Die C_{max} und AUC-

Werte von Bisoprolol im Steady state sind in der fixen Kombination mit Hydrochlorothiazid und im Monopräparat bioäquivalent.

Hydrochlorothiazid

Nach der oralen Gabe wird Hydrochlorothiazid zu ca. 80 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71 ± 15 %. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg. Bei gesunden Menschen wird Hydrochlorothiazid zu über 95 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 9–13 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2–5 Stunden gemessen. Diese Zeitspanne erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 1–2 Stunden ein und hält dosisabhängig für 10–12 Stunden an. Die blutdrucksenkende Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die üblichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität, Karzinogenität) ergaben keinerlei Anzeichen dafür, dass Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid schädlich für den Menschen sein könnten.

Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und verringerte Zunahme des Körpergewichts) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, niedrigeres Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Sägezeit). Bisoprolol und Hydrochlorothiazid erwiesen sich jedoch nicht als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten wurde keine erhöhte Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich];

Tablettenüberzug

Hypromellose, Dimeticon 350, Macrogol 400, Titandioxid (E 171).

Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich];

Tablettenüberzug

Hypromellose, Dimeticon 350, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

PVC/PE/PVdC/Al-Blisterpackung

Faltschachteln mit 30 N 1, 50 N 2 und 100 N 3 Filmtabletten

Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

PVC/PE/PVdC/Al-Blisterpackung

Faltschachteln mit 30 N 1, 50 N 2 und 100 N 3 Filmtabletten

HDPE-Flasche

Mehrpersonenpackung mit 100 Filmtabletten*

* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
und
norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

55060.00.00
55060.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig