

Inhaltsverzeichnis

Zusammensetzung
Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit
Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten
Dosierung/Anwendung
Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
Interaktionen
Schwangerschaft/Stillzeit
Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen
Unerwünschte Wirkungen
Überdosierung
Eigenschaften/Wirkungen
Pharmakokinetik
Präklinische Daten
Sonstige Hinweise
Zulassungsnummer
Zulassungsinhaberin
Stand der Information
Produkte

Swissmedic-genehmigte Fachinformation

Bisoprolol-HCT-Mepha Lactab®

Mepha Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe
Bisoprololfumarat; Hydrochlorothiazid

Hilfsstoffe
Tablettenkern: Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat.
Tablettenfilm: Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80, Brilliantblau FCF (E133), Chinolingelb (E104), Titandioxid (E171).
Bisoprolol-HCT-Mepha 5/12.5 mg: enthält zusätzlich Indigocarmin (E132).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Bisoprolol-HCT-Mepha 5/12.5 mg:
Lactab zu 5 mg Bisoprololfumarat und 12.5 mg Hydrochlorothiazid:
Blaue, runde Lactab mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung «B» auf der linken und «H» auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Die andere Seite ist mit der Prägung «5» versehen.
Bisoprolol-HCT-Mepha 10/25 mg:
Lactab zu 10 mg Bisoprololfumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid:
Blaue, runde Lactab mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung «B» auf der linken und «H» auf der rechten Seite der Bruchkerbe. Die andere Seite ist mit der Prägung «10» versehen. Die Lactab kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Essentielle Hypertonie, wenn eine Kombinationstherapie angezeigt ist.

Dosierung/Anwendung

Allgemeine Dosierungsanweisungen
Die Lactab sollen morgens nüchtern oder zum Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Es ist auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (>1.5 l/Tag) zu achten.

1 Lactab Bisoprolol-HCT-Mepha 5/12,5 mg resp. 1 Lactab Bisoprolol-HCT-Mepha 10/25 mg pro Tag.

Therapiedauer

Die Behandlung mit Bisoprolol-HCT-Mepha ist im Allgemeinen eine Langzeittherapie.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pädiatrischen Erfahrungen mit Bisoprolol-HCT-Mepha vor. Deshalb wird Bisoprolol-HCT-Mepha für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, anderen Thiaziden, Sulfonamiden oder einem Hilfsstoff gemäss Zusammensetzung;
- Schweres Asthma bronchiale;
- Akute Herzinsuffizienz sowie Episoden dekompensierter Herzinsuffizienz, die eine parenterale, inotropische Therapie erfordern;
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher);
- Sinusknoten-Syndrom;
- Sinuatrialer Block;
- Kardiogener Schock;
- Symptomatische Bradykardie mit weniger als 50 Schlägen pro Minute vor Therapiebeginn;
- Schwere Form von peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder schwere Form von Raynaud-Syndrom;
- Unbehandeltes Phäochromozytom;
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin >1.8 mg/100 ml und/oder Kreatinin-Clearance <30 ml/min);
- Akute Glomerulonephritis;
- Schwere Leberfunktionsstörungen;
- Metabolische Azidose;
- Schwere Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes (z.B. therapieresistente Hypokaliämie, schwere Hyponatriämie, Hyperkalzämie);
- Gicht;
- Hypertonie während der Schwangerschaft im Verlauf einer Präeklampsie oder EPH-Gestose.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bisoprolol-HCT-Mepha darf nur mit Vorsicht verabreicht werden bei:

- Gleichzeitiger Herzinsuffizienz;
- Strenge Fasten;
- AV-Block 1. Grades;
- Prinzmetal-Angina: Es wurden Fälle von koronaren Vasospasmen beobachtet. Trotz der hohen β_1 -Selektivität von Bisoprolol können Angina pectoris Anfälle bzw. Myokardischämien unterschiedlichen Schweregrades bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht ausgeschlossen werden. Daher ist äusserste Vorsicht geboten;
- Leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen;
- Peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Insbesondere bei Behandlungsbeginn kann eine Verstärkung der Beschwerden eintreten.

Nicht-melanozytäre Malignome der Haut

In zwei epidemiologischen Studien auf Basis des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Malignome der Haut (NMSC) in Form von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen (BCC und SCC) unter zunehmender kumulativer Hydrochlorothiazid-Exposition beobachtet. Die photosensibilisierende Wirkung von Hydrochlorothiazid könnte als potenzieller Mechanismus an der NMSC-Entwicklung beteiligt sein.

Patienten, die Hydrochlorothiazid anwenden, sind über das NMSC-Risiko aufzuklären und anzuweisen, ihre Haut regelmässig auf neue Läsionen zu kontrollieren und jegliche verdächtige Hautveränderungen umgehend zu melden. Den Patienten sind Präventivmassnahmen wie eine begrenzte Sonnenlicht-/UV-Exposition und ein angemessener Sonnenschutz bei Exposition zu empfehlen, um das Hautkrebsrisiko zu minimieren. Verdächtige Hautveränderungen sind umgehend zu untersuchen, gegebenenfalls mittels histologischer Analyse von Biopsien. Bei Patienten mit NMSC in der Vorgeschichte ist die Anwendung von Hydrochlorothiazid möglicherweise zu überdenken (siehe Unerwünschte Wirkungen).

Choroidale Effusion (Aderhauterguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide wie z.B. Hydrochlorothiazid sowie Sulfonamid-Derivat Arzneimittel können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, welche zu choroidaler Effusion mit Gesichtsfeldausfall, vorübergehender Myopie oder zu akutem Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schliessen akut auftretenden Visusverlust oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Das unbehandelte Winkelverschlussglaukom kann zu permanentem Visusverlust führen. Die primäre Therapie besteht im unverzüglichen Absetzen des Arzneimittels. Falls der intraokulare Druck erhöht bleibt, muss eine sofortige medizinische Behandlung oder ein operativer Eingriff erwogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelverschlussglaukoms können die Anamnese einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschliesslich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Bisoprolol-HCT-Mepha abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Stoffwechselerkrankungen

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. Bei der Therapie mit β_1 -selektiven Rezeptorenblockern ist das Risiko der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels oder der Maskierung der Symptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) geringer als bei der Therapie mit nichtselektiven β -Rezeptorenblockern. Trotzdem ist Vorsicht geboten.
- Bei hyperurikämischen Patienten kann das Risiko eines Gichtanfalles erhöht werden. Es ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.
- Die Symptome einer Thyreotoxikose können durch Bisoprolol maskiert werden.

Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes

- Eine Langzeitanwendung von Hydrochlorothiazid kann zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt führen, speziell zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch zu Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie. Hypokaliämie erleichtert das Auftreten von schweren Arrhythmien, speziell Torsades de pointes, welche tödlich enden können.
- Hypovolämie.
- Während einer Langzeittherapie mit Bisoprolol-HCT-Mepha ist eine Überwachung der Serumelektrolyte (v.a. Kalium, Natrium und Kalzium), von Serumkreatinin, Harnstoff, der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride), der Harnsäure sowie der Blutglukose empfohlen.

Sonstige Vorsichtsmassnahmen

- Bisoprolol kann, wie alle β -Blocker, die Sensibilität gegenüber Allergenen erhöhen, was zu einem schwereren Verlauf bei anaphylaktischem Schock führen kann. Das muss auch bei einer Desensibilisierungstherapie beachtet werden. Eine Adrenalin Behandlung zeigt nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- Beim Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen wird empfohlen, die exponierten Hautstellen vor Sonnenlicht und UVA-Strahlung zu schützen. In schweren Fällen sollte die Bisoprolol-HCT-Mepha Therapie abgebrochen werden.
- Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollten β -Blocker (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses angewendet werden.
- Bei Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach α -Blockade gegeben werden.

Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen; in Fällen von schwerem Asthma bronchiale ist Bisoprolol-HCT-Mepha kontraindiziert (siehe Kontraindikationen).

- Wegen potentiellen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln muss der Anästhesist vor einer Narkose über die Behandlung mit Bisoprolol-HCT-Mepha in Kenntnis gesetzt werden. Falls die Therapie unterbrochen werden muss, so ist die Dosis schrittweise zu reduzieren und Bisoprolol-HCT-Mepha bis spätestens 48 Stunden vor Narkosebeginn abzusetzen.
- Abhängigkeit: Gewöhnungseffekte sind bisher nicht beobachtet worden.

Beendigung der Therapie

Die Behandlung sollte, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, nicht abrupt beendet oder unterbrochen werden, da dies zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (schwere Arrhythmien, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod). Die Dosis sollte schrittweise über ein bis zwei Wochen reduziert werden.

Interaktionen

Bisoprolol

- Vorsicht bei oralen Antidiabetika und Insulin: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Regelmässige Blutzuckerkontrollen sind erforderlich. Die Warnsymptome einer Hypoglykämie, besonders die Tachykardie, können durch β -Blocker verschleiert oder vermindert werden.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Anästhetika: Es kann eine Reflextachykardie abgeschwächt und das Risiko für eine Hypotonie erhöht werden.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Calciumantagonisten vom Verapamil- und in geringerem Masse vom Diltiazem-Typ ist nicht empfohlen: Negative Beeinflussung der Kontraktibilität und atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Verabreichung von Verapamil oder Antiarrhythmika sollte während der Behandlung mit Bisoprolol unterbleiben, um starke Hypotonie und AV-Blockierung zu vermeiden. Bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Bisoprolol und Calciumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika ist eine sorgfältige Überwachung bezüglich kardiodepressiver Effekte angezeigt.
- Vorsicht bei Klasse I Antiarrhythmika (z.B. Chinidin): Sie können den Effekt auf die AV-Überleitungszeit potenzieren sowie die negativ inotrope Wirkung der β -Rezeptorenblocker verstärken. Die Chinidinausscheidung kann durch Bisoprolol-HCT-Mepha erniedrigt sein.
- Vorsicht bei Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Sie können den Effekt auf die AV-Überleitungszeit verstärken.
- Vorsicht bei Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin, Amlodipin): Das Hypotonierisiko kann zunehmen und die ventrikuläre Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann sich verschlechtern.
- Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva (Reserpin, α -Methyldopa, Clonidin) wird nicht empfohlen: Die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird verstärkt durch eine weitere Verlangsamung der Herzfrequenz, der Herzleistung sowie durch eine Vasodilatation. Unvermitteltes Absetzen eines zentral wirksamen Antihypertensivums während einer Bisoprolol Therapie kann das Risiko für das Auftreten von «Rebound»-Hypertonie vergrössern. Clonidin darf bei gleichzeitiger Behandlung mit Bisoprolol-HCT-Mepha erst einige Tage nach Beenden der Bisoprolol-HCT-Mepha Therapie stufenweise abgesetzt werden.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Antihypertensiva oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkenden Eigenschaften (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine, Alkohol), einschliesslich Augentropfen zur Glaukombehandlung: Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Parasympathomimetika: Die AV-Überleitungszeit und das Bradykardierisiko können erhöht werden.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Prostaglandin-Synthesehemmern, wie z.B. Salicylaten oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika: Die blutdrucksenkende Wirkung könnte vermindert werden. In Patienten mit Hypovolämie kann die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika ein akutes Nierenversagen hervorrufen.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von β -Sympathomimetika: Die Wirkung von beiden Substanzen kann vermindert sein. Die Kombination von unspezifischen Sympathomimetika (z.B. Adrenalin) mit Bisoprolol kann zu einer Erhöhung des Blutdruckes sowie zu einer Verschlimmerung einer Claudicatio intermittens führen. Diese Interaktionen treten vor allem mit nicht-selektiven β -Blockern auf.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mefloquin ist zu beachten, dass das Risiko eine Bradykardie zu entwickeln, erhöht ist.

Hydrochlorothiazid

- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa: Es kann in vereinzelt Fällen wegen Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid zu einer Hämolyse kommen.
- Vorsicht bei einer unter Bisoprolol-HCT-Mepha auftretenden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie: Die Empfindlichkeit des Myokards für Herzglykoside kann erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung sowie zu verstärkten Nebenwirkungen (z.B. Herzrhythmusstörungen) führen kann. β -Blocker in Kombination mit Herzglykosiden können die AV-Überleitungszeit verlängern und eine Bradykardie verstärken.
- Vorsicht bei Patienten mit Natriummangel (speziell bei Verengung der Nierenarterie): Es besteht das Risiko für einen massiven Blutdruckabfall und/oder für ein akutes Nierenversagen zu Beginn der Therapie mit ACE Hemmern (z.B. Captopril, Enalapril) oder mit Angiotensin-II-Antagonisten. Falls der Natriummangel durch ein Diuretikum verursacht worden ist, so muss das Diuretikum entweder 3 Tage vor Therapiebeginn mit einem ACE Hemmer abgesetzt werden, oder der ACE Hemmer muss einschleichend dosiert werden.
- Vorsicht mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes auslösen können (z.B. Antiarrhythmika wie Chinidin, Amiodaron oder Sotalol, aber auch Erythromycin, Pentamidin, Vincamin): Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades de pointes erleichtern.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Urikosurika: Die Wirkung kann durch Bisoprolol-HCT-Mepha abgeschwächt werden.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumausscheidenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden, Laxantien oder gewissen Antibiotika (z.B. Amphotericin B): Es kann zu einem Kaliummangel kommen.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium wird nicht empfohlen, da Bisoprolol-HCT-Mepha durch eine Reduktion der Lithiumausscheidung die kardiotoxische und neurotoxische Wirkung von Lithium verstärken kann.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Colestyramin oder Colestipol: Wegen reduzierter Resorption von Hydrochlorothiazid kann die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol-HCT-Mepha vermindert sein.
- Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Kortikosteroiden: Der blutdrucksenkende Effekt von Bisoprolol-HCT-Mepha kann vermindert sein.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

β -Blocker reduzieren die plazentare Durchblutung, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Abort oder Frühgeburt in Verbindung gebracht wird. Unerwünschte Wirkungen (z.B. Hypoglykämie, Bradykardie) können beim Fötus/Neugeborenen auftreten. Wenn eine Behandlung mit β -Blockern notwendig ist, sollten β_1 -selektive Rezeptorenblocker angewendet werden.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke und kann die föto-plazentare Durchblutung vermindern und eine Hypotrophie des Föten bedingen. Es wird vermutet, dass Hydrochlorothiazid eine fötale Thrombozytopenie verursachen kann.

Bisoprolol-HCT-Mepha sollte deshalb während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig. Da Thiazide eine Präeklampsie oder EPH-Gestose (engl. Edema, Proteinuria, Hypertension) nicht verhindern und ihren Verlauf nicht beeinflussen, dürfen sie hier nicht eingesetzt werden.

Stillzeit

Die Ausscheidung von Bisoprolol mit der Milch stillender Frauen ist noch nicht direkt bestimmt worden. Im Tierversuch wurden maximal 2% einer Dosis in der Milch gefunden.

Hydrochlorothiazid wird mit der Milch stillender Frauen ausgeschieden und kann eine Reduktion der Milchsekretion hervorrufen.

Stillende Mütter sollten auf die Anwendung von Bisoprolol-HCT-Mepha verzichten.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen auf die Blutdrucksenkung kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Masse bei Behandlungsbeginn und Wechsel des Arzneimittels sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Gezielte Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass eine direkte Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens durch den selektiven β_1 -Rezeptorenblocker Bisoprolol nicht zu befürchten ist.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen, die nach Einnahme von Bisoprolol-HCT-Mepha auftreten können, sind folgendermassen definiert: sehr häufig: $\geq 10\%$; häufig: $\geq 1\%$, $< 10\%$; gelegentlich: $\geq 0.1\%$, $< 1\%$; selten: $\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$; sehr selten: $< 0.01\%$.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufigkeit unbekannt: Nicht-melanozytäre Malignome der Haut [NMSC] (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Glukosurie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie).

Sehr selten: Metabolische Alkalose.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen.

Selten: Gesteigerte Traumaktivität, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Fatigue, Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen. Diese Erscheinungen treten insbesondere bei Behandlungsbeginn auf, sind i.d.R. milder Natur und verschwinden meist nach 1–2 Wochen Therapie.

Gelegentlich: Asthenie.

Sehr selten: Mundtrockenheit.

Augenerkrankungen

Selten: Reduzierter Tränenfluss (bei Kontaktlinsenträgern zu beachten), Sehstörungen.

Sehr selten: Konjunktivitis.

Häufigkeit unbekannt: Choroidale Effusion (Aderhauterguss).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Beeinträchtigung des Hörvermögens.

Herzerkrankungen, Gefässerkrankungen

Häufig: Kribbeln und Kältegefühl in den Gliedmassen.

Gelegentlich: Bradykardie, atrioventrikuläre Erregungsleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, orthostatische Hypotonie.

Selten: Synkope.

Sehr selten: Schmerzen in der Brust, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Selten: Allergische Rhinitis.

Sehr selten: Auftreten eines Lungenödems verursacht durch Hydrochlorothiazid, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Häufigkeit unbekannt: Interstitielle Lungenerkrankung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Obstipation, Bauchschmerzen.

Gelegentlich: Abdominale Beschwerden, erhöhte Amylasewerte, Pankreatitis, Appetitverlust.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhte Leberenzyme (GOT, GPT), Hepatitis, Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Pruritus, Rötung, Hautausschlag, Angioödem, photo-allergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

Sehr selten: Alopezie, kutaner Lupus erythematodes.

β-Blocker können das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer Psoriasis oder eines Psoriasis-ähnlichen Hautausschlags bewirken.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche und Krämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Reversible Erhöhung von Serumkreatinin und -harnstoff.

Selten: Potenzstörungen, interstitielle Nephritis.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytäre Malignome der Haut (BCC und SCC): Basierend auf den verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein von der kumulativen Dosis abhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid-Exposition und NMSC-Entwicklung beobachtet (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen und Eigenschaften/Wirkungen).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Überdosierung eines β-Blockers kann zu Blutdruckabfall, Bradykardie, Bronchospasmen, akuter Herzinsuffizienz und Hypoglykämie führen. Nach Einnahme einer hohen Einzeldosis Bisoprolol wurden grosse inter-individuelle Unterschiede festgestellt, wobei Patienten, die unter Herzinsuffizienz leiden, wahrscheinlich besonders empfindlich reagieren. Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung von Hydrochlorothiazid wird durch den Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlust bestimmt. Die häufigsten Symptome sind Benommenheit, Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Blutdruckabfall und Hypokaliämie. Nach akuter Überdosierung wird die Behandlung mit Bisoprolol-HCT-Mepha unterbrochen und es werden unterstützende sowie symptomatische Massnahmen empfohlen. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schliessen. Zur Hämodialyse von Hydrochlorothiazid liegen keine Daten vor.

Als Gegenmittel können 0.5–2.0 mg Atropinsulfat i.v. gegeben werden. Falls keine ausreichende Steigerung der Herzfrequenz erreicht wird, kann zusätzlich Orciprenalin verabreicht werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code C07BB07

Wirkungsmechanismus

Die blutdrucksenkende Wirkung von Betablockern und Diuretika vom Thiazid-Typ beruht auf unterschiedlichen, teilweise noch nicht ganz geklärten Wirkmechanismen.

Betarezeptoren-Antagonisten führen zu einer Blockade kardialer Betarezeptoren und des Sympathikus, bewirken eine Verminderung des Herz-Minuten-Volumens und damit eine Verminderung des Blutdrucks. Der Blutdruckabfall wird durch Stimulation der Barorezeptoren, die eine Zunahme des peripheren Widerstandes bewirken, z.T. kompensiert. Mit zunehmender Behandlungsdauer fällt allerdings der periphere Widerstand wieder ab, ohne das Ausgangsniveau wieder zu erreichen. Das Herz-Minuten-Volumen bleibt vermindert.

Die antihypertensive Wirkung der Thiazide wird vorwiegend auf die vermehrte Ausscheidung von Natrium zurückgeführt. Die Wirkung besteht in der Hemmung der tubulären Rückresorption von Na⁺ und Cl⁻ im Anfangsteil des distalen Tubulus. Infolge der Ausscheidung von Natrium und entsprechender Anionen kommt es zur Ausschwemmung von Wasser und zur Verkleinerung des Extrazellulärtraumes. Dies ist nur in der Initialphase der Therapie zu beobachten, die Verkleinerung des Extrazellulärtraumes verschwindet nach einiger Zeit, die antihypertensive Wirkung bleibt dennoch erhalten. Der wesentliche antihypertensive Wirkmechanismus der Thiazide wird auf die vermehrte Ausscheidung von Natrium zurückgeführt. Die damit erreichte Verminderung der intrazellulären Natriumkonzentration in der glatten Muskulatur der Widerstandsgefässe führt zu einer verminderten Ansprechbarkeit auf Katecholamine (Noradrenalin) und damit zu einer Vasodilatation.

Nicht-melanozytäre Malignome der Haut (NMSC): Basierend auf den verfügbaren Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein von der kumulativen Dosis abhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid-Exposition und NMSC-Entwicklung beobachtet. Eine Studie schloss eine Population aus 71'553 BCC-Fällen und 8'629 SCC-Fällen sowie 1'430'883 bzw. 172'462 entsprechenden Kontrollen ein.

Sampling»-Strategie verglichen. Eine kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde mit einem Anstieg der bereinigten OR von 2.1 (95%-KI: 1.7-2.6) auf 3.9 (95%-KI: 3.0-4.9) bei hoher kumulativer Dosis ($\geq 25'000$ mg) und auf 7.7 (95%-KI: 5.7-10.5) bei der höchsten kumulativen Dosis gezeigt ($\geq 100'000$ mg) (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).

Pharmakodynamik

Keine Daten vorhanden.

Klinische Wirksamkeit

Keine Daten vorhanden.

Pharmakokinetik

Absorption

Bisoprolol wird rasch und fast vollständig ($>90\%$) resorbiert und weist nur einen geringen First-pass-Effekt auf ($<10\%$). Maximale Plasmakonzentrationen werden 2–3 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (ca. 90%) und nahrungsunabhängig. Mittlere maximale Steady-state-Plasmakonzentrationen liegen nach 10 mg Bisoprolol täglich für gesunde Probanden bei 52 ng/ml.

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe rasch zu ca. 80% gastrointestinal resorbiert. 1-2.5 Stunden nach Verabreichung von 25 mg Hydrochlorothiazid wurden bei Gesunden im Durchschnitt 153 ng/ml als maximale Hydrochlorothiazid-Konzentration im Plasma gemessen.

Distribution

Die Plasma-Proteinbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30%.

Als mässig lipophile Substanz mit einem Verteilungskoeffizienten von 4.8 weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein mittelgrosses Verteilungsvolumen auf. Das Verteilungsvolumen für Bisoprolol wurde nach i.v.-Applikation zu 3.2 ± 0.2 l/kg Körpergewicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist somit unabhängig von der Proteinbindung. Pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf der Basis einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung sind unwahrscheinlich.

Bisoprolol ist liquorgängig. Es ist von Liquorkonzentrationen in der Grössenordnung des freien, ungebundenen Anteils im Plasma auszugehen. Aufgrund von Tierversuchen kann gefolgert werden, dass sich Bisoprolol im ZNS im Vergleich zur Plasmakonzentration nur geringfügig (Faktor 2) anreichert.

Die Plazentaschranke wird von Bisoprolol im Tierversuch nur in geringem Ausmass penetriert, so dass die Konzentration in den Föten niedriger ist als im Plasma der Muttertiere.

Die Ausscheidung von Bisoprolol mit der Milch stillender Frauen ist noch nicht direkt bestimmt worden. Im Tierversuch wurden maximal 2% einer Dosis in der Milch gefunden.

Hydrochlorothiazid wird zu ca. 65% an die Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0.8 l/kg Körpergewicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60%. Die Lipidlöslichkeit beträgt 0.30.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke und erscheint in der Muttermilch.

Metabolismus

Bisoprolol wird zu 50% in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Bisoprolol wird zu 50% als unveränderte Substanz und zu 50% als inaktive Metaboliten renal ausgeschieden.

Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 10–12 Stunden. Die Gesamt- und Nieren-Clearance-Werte für einmalige und wiederholte orale Bisoprololdosen von 10 mg liegen bei 14 bis 16 l/h bzw. 7.3 bis 8.4 l/h.

Hydrochlorothiazid wird zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden.

Die Elimination erfolgt biphasisch. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in den ersten 10 Stunden etwa 1.7 und danach 5.6-14.8 Stunden. In 48 Stunden werden ca. 70% der verabreichten Dosis im Urin ausgeschieden, mehr als 95% in unveränderter Form. Die Gesamt- und Nieren-Clearance beträgt ca. 20 l/h.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Schweregrade kam es zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Bisoprolol um maximal Faktor 2.

Für Leberzirrhotiker liegen die mittleren maximalen Steady-state-Plasmakonzentrationen nach 10 mg Bisoprolol bei 62 ng/ml (siehe Kontraindikationen).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kam es zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Bisoprolol um maximal Faktor 2. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen die mittleren maximalen Steady-state-Plasmakonzentrationen nach 10 mg Bisoprolol bei 74 ng/ml (siehe Kontraindikationen).

Hydrochlorothiazid ist bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1.8 mg/100 ml) unwirksam (siehe Kontraindikationen).

Präklinische Daten

Die nach dem heutigen Standard durchgeführten präklinischen Toxizitätstests (Tests auf chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und Kanzerogenität) ergaben keinen Hinweis auf eine Gefährdung des Menschen durch Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid. Wie andere Betablocker, verursachte hochdosiertes Bisoprolol in tierexperimentellen Untersuchungen toxische Effekte sowohl beim Muttertier (verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme) als auch beim Embryo/Fötus (erhöhte Zahl von Spätesorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, retardierte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Laktation). Jedoch zeigten weder Bisoprolol noch Hydrochlorothiazid teratogene Effekte. Bei einem Vergleich der Kombination Bisoprolol und Hydrochlorothiazid mit den einzelnen Komponenten wurde keine Zunahme der Toxizität beobachtet.

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Folgende Laborparameter können durch eine Therapie mit Bisoprolol-HCT-Mepha beeinflusst werden:

Glukose, Blutfette, Serumkalium-, Natriumchlorid- und Magnesiumspiegel, Harnsäure.

Vor Glukosetoleranzprüfung oder Nebenschilddrüsenfunktionstest sollte Bisoprolol-HCT-Mepha abgesetzt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung nicht über 30°C lagern. Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

60215 (Swissmedic).



Zulassungsinhaberin

Mepha Pharma AG, Basel.

Stand der Information

Mai 2022.

Interne Versionsnummer: 9.1

BISOPROLOL-HCT Mepha Lactab 5/12.5 mg + C07BB07 Bisoprolol und Thiazide	Mepha Pharma AG Blister 30 Stk	13.75	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%	
BISOPROLOL-HCT Mepha Lactab 10/25 mg + C07BB07 Bisoprolol und Thiazide	Mepha Pharma AG Blister 30 Stk	16.60	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%	

// Contact Modal