

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

BisoHEXAL plus 5/12,5

5 mg/12,5 mg Filmtabletten

BisoHEXAL plus 10/25

10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BisoHEXAL plus 5/12,5

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 1,7 mg Lactose (als Monohydrat).

BisoHEXAL plus 10/25

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 3,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite.

5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

10 mg/25 mg Filmtabletten

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

Das Kombinationspräparat BisoHEXAL plus ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch Bisoprolol bzw. Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Es wird eine individuelle Dosistitration der Einzelwirkstoffe empfohlen. Falls klinisch vertretbar, 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 BisoHEXAL plus 5/12,5 bzw. ½ Filmtablette BisoHEXAL plus 10/25).

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

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von BisoHEXAL plus vermindert. Falls notwendig, ist das niedriger dosierte Präparat (BisoHEXAL plus 5/12,5) vorzuziehen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

BisoHEXAL plus soll bei Kindern nicht angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bisoprolol bei Kindern vorliegen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind zum Frühstück einzunehmen. Sie sind als Ganzes mit etwas Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut werden.

Dauer der Anwendung

Nach Langzeitbehandlung sollte BisoHEXAL plus – insbesondere bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit – ausschleichend (Halbierung der Dosis im Verlauf von 7-10 Tagen) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen der Behandlung zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

BisoHEXAL plus ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol, Hydrochlorothiazid und andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse inotrope Therapie erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Beginn der Behandlung
- schwerem Asthma bronchiale
- Spätstadien von peripherer Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 159 µmol/l)
- akuter Glomerulonephritis
- Coma und Praecoma hepaticum, schwerer Leberfunktionsstörung
- therapieresistenter Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- Gicht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) darf, sofern nicht eindeutig indiziert, nicht abrupt abgesetzt werden, da sich durch ein abruptes Absetzen von Bisoprolol – insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit – der Zustand des Patienten akut verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.2).

Unter folgenden Umständen ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz ist eine Monotherapie mit Bisoprolol nach der empfohlenen Dosistitrationsphase einzuleiten)

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- gleichzeitige Behandlung mit Inhalationsanästhetika
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten: Hypoglykämiesymptome können maskiert werden. Betablocker können das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen, wenn sie zusammen mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden. Diabetikern sollte geraten werden, ihre Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
- strenges Fasten
- laufende Desensibilisierungstherapie
- AV-Block 1. Grades
- Prinzmetal-Angina: Es wurden Fälle von Koronarkrämpfen beobachtet. Trotz seiner hohen Beta₁-Selektivität können Angina-Episoden nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn Patienten mit Prinzmetal-Angina Bisoprolol verabreicht wird.
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es zu einer Verstärkung der Beschwerden kommen)
- Allgemeinanästhesie
Bei Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie erfolgen soll, 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 Arzneimitteln, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Wird ein Absetzen der Betablocker-Therapie vor dem chirurgischen Eingriff als erforderlich erachtet, sollte diese ausgeschlichen werden und ca. 48 Stunden vor der Narkoseeinleitung beendet sein (siehe Abschnitt 4.5).

- Hypovolämie
- Leberfunktionsstörung

Obwohl kardioselektive Beta₁-Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte gleichzeitig eine bronchialerweiternde Therapie erfolgen. Gelegentlich kann es bei Asthma-Patienten zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes kommen, die eine Dosiserhöhung der Beta₂-Sympathomimetika erforderlich machen kann.

Eine kontinuierliche Langzeitgabe von BisoHEXAL plus kann aufgrund der Hydrochlorothiazid-Komponente zu Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes – insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie – führen.

Eine Hypokaliämie begünstigt die Entstehung schwerer Arrhythmien und teilweise von Torsade de pointes mit tödlichem Ausgang.

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

Der Nutzen von Thiazid-Diuretika kann sich nur bei normaler oder annähernd normaler Nierenfunktion (Kreatininspiegel im Serum unter 220 µmol/l bei Erwachsenen) voll entfalten. Diese vorübergehende Einschränkung der Nierenfunktion ist bei nierengesunden Patienten nicht relevant, kann jedoch eine bestehende Niereninsuffizienz verschlimmern.

Bei älteren Patienten ist eine strenge Beachtung aller Gegenanzeigen geboten. Die Therapie sollte bei älteren Patienten niedrig dosiert und unter engmaschiger Überwachung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann das Risiko von Gichtanfällen erhöht sein. Die Dosierung sollte in Abhängigkeit von den Harnsäurekonzentrationen im Plasma angepasst werden.

Bisoprolol kann wie andere Betablocker die Sensitivität gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Dies gilt ebenfalls für eine Desensibilisierungstherapie. Die Behandlung mit Epinephrin bringt unter Umständen nicht immer den erwarteten therapeutischen Effekt.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter Psoriasis sollten Betablocker (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Bei Patienten mit Phäochromozytom dürfen Betablocker (z. B. Bisoprolol) erst nach einer Blockade der Alpha-Rezeptoren gegeben werden.

Die Behandlung mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

Bisoprolol kann den Tränenfluss vermindern. Kontaktlinsenträger sollten auf diesen Umstand hingewiesen werden.

Photosensibilität

In seltenen Fällen sind Photosensibilitätsreaktionen auf Thiazid-Diuretika aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine Photosensibilitätsreaktion auftritt, wird empfohlen, die Therapie abzusetzen. Falls eine Fortsetzung der Behandlung erforderlich ist, sollten dem Sonnenlicht oder künstlicher UV-Strahlung ausgesetzte Hautpartien geschützt werden.

Anmerkung

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

Durch die Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche Langzeitgabe von BisoHEXAL plus zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hypokalzämie. Hypokaliämie führt eher zur Entwicklung von schweren Arrhythmien, teilweise zu Torsade de pointes mit tödlichem Ausgang.

Während einer Langzeittherapie mit BisoHEXAL plus sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterol und Triglyceride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Dabei treten Symptome wie akut auftretende Verringerungen der Sehschärfe oder Augenschmerzen auf, und zwar typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach der Anwendung des Arzneimittels. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zum dauerhaften Sehverlust führen.

Die primäre Therapiemaßnahme besteht in der schnellstmöglichen Absetzung von Hydrochlorothiazid. Kann der Augeninnendruck nicht unter Kontrolle gebracht werden, ist unter Umständen eine umgehende medikamentöse oder chirurgische Behandlung erforderlich. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können anamnestisch bekannte Allergien gegen Sulfonamide oder Penicillin gehören.

Die Anwendung von BisoHEXAL plus kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels BisoHEXAL plus zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer

Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 BisoHEXAL plus 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.

BisoHEXAL plus enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten BisoHEXAL plus nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeiner Hinweis

Es ist zu beachten, dass bestimmte Arzneimittel infolge gestörter Kaliumspiegel im Serum beeinflusst werden können.

Nicht empfohlene Kombinationen

Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und, in geringerem Maß, vom Diltiazem-Typ

Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Überleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Behandlung mit Betablockern zu schwerer Hypotonie und AV-Block führen.

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

Lithium

BisoHEXAL plus kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium aufgrund einer verminderten Lithiumausscheidung verstärken.

Kombinationen, bei denen Vorsicht angezeigt ist

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

Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann die gleichzeitige Anwendung von Betablockern zu Herzinsuffizienz führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen **Antihypertonika** oder mit anderen **Arzneimitteln, die blutdrucksenkend** (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin) wirken können, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten

Risiko eines erheblichen Blutdruckabfalls und/oder eines akuten Nierenversagens bei Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Patienten mit vorbestehendem Natriummangel (insbesondere Patienten mit Nierenarterienstenose). Hat eine frühere Behandlung mit **Diuretika** zu Natriummangel geführt, ist das Diuretikum entweder 3 Tage vor Einleitung der Behandlung mit ACE-Hemmern abzusetzen, oder zu Beginn der Behandlung mit dem ACE-Hemmer eine niedrige Dosierung zu wählen.

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

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol)

Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.

Bestimmte Antiarrhythmika können eine Torsade de pointes auslösen: Substanzen der Klasse IA (Chinidin, Disopyramid) und Klasse III (z. B. Amiodaron und Sotalol). Hypokaliämien können das Auftreten von Torsade de

pointes begünstigen. Hypokaliämien sind zu vermeiden, und falls notwendig, zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu überwachen. Im Fall von Torsade de pointes dürfen keine Antiarrhythmika gegeben werden (Schrittmacher-Therapie).

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, die eine Torsade de pointes auslösen können:

Astemizol, Erythromycin i. v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin und Vincamin. Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Im Falle einer Hypokaliämie sind Arzneimittel zu verwenden, die keine Torsade de pointes auslösen können.

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin)

Mögliche Verlängerung der AV-Überleitungszeit und das Risiko einer Erhöhung einer Bradykardie.

Reserpin, α -Methyldopa oder Guanfacin

Können zu einer übermäßigen Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz oder zu verzögerter Überleitung führen.

Andere Betablocker, auch topische Betablocker (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) haben eine additive Wirkung.

Insulin und orale Antidiabetika

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Eine Blockade von Betaadrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie maskieren. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika

Dämpfung von reflektorischer Tachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko. Die Aufrechterhaltung der Beta-Blockade reduziert das Arrhythmierisiko während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist sollte gegebenenfalls über die Behandlung mit Betablockern (z. B. Bisoprolol) informiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside

Erhöhung der atrioventrikulären Leitungszeit, Senkung der Herzfrequenz. Falls sich unter der Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickelt, kann die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung und Nebenwirkungen der Glykoside führt.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)

NSAIDs können die hypotone Wirkung abschwächen.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Verabreichung von NSAIDs akutes Nierenversagen auslösen.

Ergotaminderivate

Verstärkung von Störungen der peripheren Durchblutung.

Betasympathomimetika

Die Kombination mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Wirkstoffe abschwächen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

Sympathomimetika, die Beta- und Alphaadrenozeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin)

Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einem Blutdruckanstieg und Verstärkung der Claudicatio intermittens führen. Man geht davon aus, dass diese Wechselwirkungen mit höherer Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit nicht selektiven Betablockern auftreten.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin und andere Antihypertensiva

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.

Rifampicin

Die Halbwertszeit von Bisoprolol kann infolge einer Induktion metabolisierender Enzyme in der Leber geringfügig verkürzt werden. Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich.

Die Wirkung von **Harnsäure-senkenden Arzneimitteln**, kann durch die gleichzeitige Anwendung von BisoHEXAL plus abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von BisoHEXAL plus mit Glucocorticoiden, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien auftreten.

Die Wirkung **curareartiger Muskelrelaxantien** kann bei gleichzeitiger Anwendung mit BisoHEXAL plus verstärkt oder verlängert werden.

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

Es ist eine erhöhte Knochenmarktoxizität zu erwarten.

Methyldopa

In Einzelfällen wurde Hämolyse aufgrund von Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid beschrieben.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Corticosteroide

verminderter antihypertensiver Effekt.

Mefloquin

Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Mono-Aminoxidase-Inhibitoren (außer MAO-B-Hemmer)

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Betablockern, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Bisoprolol besitzt pharmakologische Wirkungen, die schädigenden Effekt auf Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben können. Im Allgemeinen verringern Betablocker die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Abort oder frühen Wehen im Zusammenhang gebracht wird. Beim Fötus und Neugeborenen können unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Falls eine Behandlung mit Betaadrenozeptorblockern erforderlich ist, sind Beta₁-selektive Betablocker vorzuziehen.

Hydrochlorothiazid

Zur Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, liegen nur wenige Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien sind nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung im zweiten und dritten Trimenon die fetoplazentale Perfusion beeinträchtigen und beim Fötus und Neugeborenen zu Effekten wie Ikterus, Elektrolytverschiebungen und Thrombozytopenie führen.

Hydrochlorothiazid sollte aufgrund des Risikos eines verminderten Plasmavolumens und einer Hypoperfusion der Plazenta ohne günstige Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung nicht bei Schwangerschaftsödem, Bluthochdruck in der Schwangerschaft oder Präeklampsie angewendet werden.

Hydrochlorothiazid sollte in der Schwangerschaft, außer in seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlungsoption besteht, nicht bei essenzieller Hypertonie angewendet werden.

Stillzeit

Bisoprololfumarat kann in die Muttermilch ausgeschieden werden. 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 BisoHEXAL plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Anwendung des Kombinationspräparates und deren Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen vor. Bisoprolol und Hydrochlorothiazid zeigten in Tierstudien keine Auswirkung auf die Fertilität.

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

BisoHEXAL plus hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen auf das Arzneimittel kann jedoch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie** und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie)

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

Sehr selten: metabolische Alkalose

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen

Selten: Albträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel*, Kopfschmerzen*

Augenerkrankungen

Selten: verminderter Tränenfluss (zu berücksichtigen bei Patienten, die Kontaktlinsen tragen), Sehstörungen

Sehr selten: Konjunktivitis

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, Störung der AV-Überleitung, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten

Gelegentlich: Orthostasesyndrom

Selten: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anamnestisch bekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Selten: allergische Rhinitis

Sehr selten: akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation

Gelegentlich: Abdominale Beschwerden, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Ausschlag, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria)

Sehr selten: Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern oder psoriasiforme Ekzeme verursachen, Haarausfall, kutaner Lupus erythematoses

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche und Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ermüdung*

Gelegentlich: Asthenie

Sehr selten: Brustschmerzen

Untersuchungen

Häufig: Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins, Glukosurie

Gelegentlich: Amylase erhöht, reversibler Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff

Selten: Leberenzyme erhöht (ASAT, ALAT)

* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind in der Regel schwach ausgeprägt und klingen innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab.

****Besonderer Hinweis**

Klinische Zeichen einer Hypokaliämie: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, Parästhesien, Parese, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit begleitender Obstipation, Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseinstörung, Koma und EKG-Veränderungen.

Bei Auftreten folgender Ereignisse muss die Behandlung abgebrochen werden:

- therapieresistente Elektrolytstörungen
- orthostatische Regulationsstörungen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- zentralnervöse Störungen
- Pankreatitis
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akuter Cholezystitis
- Vaskulitis
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serum-Kreatinin-Konzentration über 159 µmol/l bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Allgemeinen wird bei einer Überdosierung das Absetzen von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sowie eine unterstützende und symptomatische Behandlung empfohlen.

Bisoprolol

Die Symptome einer Überdosierung umfassen Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Hypoglykämie und Erregungsleitungsstörungen im EKG. Auf eine einmalige Gabe einer hohen Bisoprolol-Dosis wird interindividuell mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit reagiert. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich sehr empfindlich. 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 vasokonstriktorisch wirkender Katecholamine behandelt. Bronchospasmen können mit Theophyllin, Theophyllin-Derivaten oder Betasympathomimetika behandelt werden. Liegt die Überdosierung erst kurze Zeit zurück (0-2 Stunden), wird dem Patienten Aktivkohle verabreicht, eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolythaushalt und Blutzucker müssen überwacht werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Bisoprolol nicht entscheidend gesteigert werden.

Hydrochlorothiazid

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, Hypotension, Hypokaliämie.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Beta-Rezeptorenblocker, Selektiva und Thiazide
ATC-Code: C07B B07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der bezüglich der Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol besitzt eine ausgeprägte Beta₁-Selektivität („Kardioselektivität“) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Bisoprolol kann durch Hemmung von Beta₂-Rezeptoren in geringem Ausmaß eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

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

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

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung $\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Absorption

Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig ($> 90\%$) resorbiert. Bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) werden maximal 10 % der Dosis durch Metabolisierung inaktiviert. Hohe Resorptionsquote und geringer First-Pass-Effekt führen zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zu einem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich das Resorptionsverhalten ändert. Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol ist in beiden Fällen gleich. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1-3 Stunden nach Applikation gemessen.

Verteilung

Bisoprolol wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B. α_1 -Glykoproteine beeinflusst. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von 226 ± 11 l ($x \pm$ SEM) auf.

Biotransformation und Elimination

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

Hydrochlorothiazid

Absorption

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol und Hydrochlorothiazid haben in den konventionellen präklinischen Toxizitätsstudien (Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen lassen. Wie andere Beta-Rezeptorenblocker verursachte auch Bisoprolol in hohen Dosen im Tierversuch toxische Wirkungen beim Muttertier (verminderte Nahrungsaufnahme und Gewichtsabnahme) und beim Embryo/Fetus (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

- Calciumhydrogenphosphat
- mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- vorverkleisterte Stärke
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC-Aluminium-Blister:
3 Jahre

Aluminium/Aluminium-Blister
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/PVDC-Aluminium-Blister oder Aluminium/Aluminium-Blister verpackt und in einen Karton eingeschoben.

Packungen mit 30, 50, 98 und 100 Filmtabletten.

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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BisoHEXAL plus 5/12,5
46827.00.00

BisoHEXAL plus 10/25
46827.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

BisoHEXAL plus 5/12,5
30. Mai 2005

BisoHEXAL plus 10/25
20. Mai 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

BisoHEXAL plus 5/12,5
20. August 2012

BisoHEXAL plus 10/25
20. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig