

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

## **1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Bisoplus AL 10 mg/25 mg Filmtabletten

## **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

*Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*

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

*Bisoplus AL 10 mg/25 mg Filmtabletten*

1 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

*Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Rosa bis rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung "B-H" und "5-12" und beidseitiger Bruchkerbe.

*Bisoplus AL 10 mg/25 mg Filmtabletten*

Rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung "B-H" und "10-25" und beidseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. Klinische Angaben**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung der essenziellen 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**

Die fixe Dosiskombination kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck durch die Monosubstanzen nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Wenn es klinisch angebracht ist, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 5 mg Bisoprololhemifumarat/12,5 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Es wird eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Falls erforderlich, kann die Dosis auf 10 mg Bisoprololhemifumarat/25 mg Hydrochlorothiazid täglich erhöht werden.

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit 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- oder 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 unter 12 Jahren und Jugendliche

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

### **Art und Dauer 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 die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide 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/min vor Behandlungsbeginn,
- Spätstadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Raynaud-Syndrom,
- schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenfunktionsstörung,
- 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),
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Einnahme von Floctafenin und Sultoprid (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; Hypoglykämie-Symptome können verschleiert 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).
- strengem Fasten,
- einer laufenden Desensibilisierungstherapie,
- AV-Block I. Grades,
- Prinzmetal-Angina,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere zu Therapiebeginn möglich),
- Hypovolämie,

- eingeschränkter Leberfunktion,
- Gicht.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die zu Beschwerden führen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann bei Asthmapatienten 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 Elektrolythaushalts 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.

Unter 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.

Bei Patienten, die an Gicht leiden, sind die Harnsäurewerte im Plasma regelmäßig zu kontrollieren, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäurewerte führen kann.

*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 Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

#### *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 beobachtet.

Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### *Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom*

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien 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 AL 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.

#### *Dopingkontrollen*

Die Anwendung von Bisoprolol AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Bisoprolol AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

#### *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 auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie eine Kalium-reiche Kost (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse) geachtet werden, um den vermehrten Kaliumverlust zu kompensieren. Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika reduziert oder vermieden werden.

### **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

Calcium-Antagonisten wie Verapamil und in geringerem Ausmaß Diltiazem: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und atrioventrikulären Erregungsleitung. Intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten unter Betablocker-Behandlung kann zu einer tiefen 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 i.v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin. Beim Vorliegen einer Hypokaliämie sind Arzneimittel einzusetzen, die keine Torsade de pointes hervorrufen können.

#### Nur mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin): Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es verstärkt zu einer Blutdrucksenkung kommen. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann eine gleichzeitige Therapie mit Betablockern zu Herzversagen führen.

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril): Risiko eines ausgeprägten Blutdruckabfalls zu Behandlungsbeginn.

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 (z.B. Chinidin, Disopyramid), Amiodaron, Sotalol. Eine Hypokalämie 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. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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 atrio-ventrikulären Überleitungszeit. Bei unter Behandlung mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorthiazid auftretender Hypokalämie und/oder Hypomagnesämie 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 Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das ZNS verstärkt sein.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen 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/Hydrochlorthiazid abgeschwächt werden.

Gleichzeitige Gabe von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid mit Glukokortikoiden, ACTH (Adreno-Corticotropes Hormon), 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.

Colestyramin, Colestipol: Verminderung der Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid.

Methyldopa: Es sind in Einzelfällen Hämolysen 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Die Anwendung von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid oder Bisoprolol in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend für Hydrochlorothiazid und zeigen für Bisoprolol keine teratogenen Effekte.

Betablocker wie Bisoprolol reduzieren die Plazentadurchblutung, was mit Wachstumshemmung, intrauterinem Fruchttod, Abort oder frühzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wird. Beim Fötus und Neugeborenen können Nebenwirkungen, wie z.B. Hypoglykämie und Bradykardie, auftreten. Wenn eine Behandlung mit Betablockern notwendig ist, sollten Substanzen mit einem besser bekannten Sicherheitsprofil bevorzugt werden. Der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Fötus müssen überwacht werden. Auch das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und einer Bradykardie werden üblicherweise in den ersten 5 Tagen beobachtet.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer

plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

#### *Stillzeit*

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Bisoprolol wird wahrscheinlich in die Muttermilch sezerniert.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie.

Sehr selten: Agranulozytose.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel, Hyperglykämie und Glukosurie, Hyperurikämie, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts

(insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, des Weiteren Hypomagnesiämien und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie), metabolische Alkalose.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Müdigkeit, Erschöpfung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen  
(Diese Symptome treten besonders zu Therapiebeginn auf und sind im Allgemeinen schwach und vorübergehend (1 - 2 Wochen)).  
Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen.  
Selten: Alpträume, Halluzinationen.

#### *Augenerkrankungen*

Selten: Verminderter Tränenfluss (wichtig bei Kontaktlinsenträgern), Sehstörungen.  
Sehr selten: Konjunktivitis.  
Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Selten: Einschränkung des Hörvermögens.

#### *Herzerkrankungen*

Gelegentlich: Bradykardie, Störungen in der AV-Überleitung, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz.  
Sehr selten: Brustschmerz.

#### *Gefäßerkrankungen*

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten.  
Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiver Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte.  
Selten: Allergische Rhinitis.  
Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation.  
Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Bauchschmerz, Anstieg der Amylasen, Pankreatitis.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT), Hepatitis, Ikterus.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Ausschlag, photoallergisches Exanthem, Purpura, Urtikaria).

Sehr selten: Betablocker können Psoriasis oder Psoriasis-artigen Ausschlag hervorrufen oder verschlechtern. Alopezie, kutaner Lupus erythematoses.

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Gelegentlich: Muskelschwäche und -krämpfe.

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: Reversibler Anstieg von Serum-Kreatinin und Harnsäure.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Selten: Potenzstörungen.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### 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,
- 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  $\leq 30$  mg/Minute.

#### 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](http://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 Catecholaminen 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: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv 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 Elektrolytausscheidung 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 Calcium-Ausscheidung 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  $\leq 30$  ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensitivem Diabetes insipidus hat Hydrochlorothiazid eine antidiuretische Wirkung.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid-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 Hydrochlorothiazid: 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

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 Bindung an Plasmaproteine 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  $226 \pm 11 \text{ l}$  ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: Die Hälfte der angewendeten Bisoprololdosis 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  $71 \pm 15\%$ . 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 Säugezeit). 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**

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat (E 341), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich] (E 470b), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Vorverkleisterte Stärke (Mais).

Tablettenüberzug: Dimeticon 350 cSt (E 900), Hypromellose (E 464), Macrogol 400 (E 1521), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Originalpackung mit 30, 50 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 Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004

info@aliud.de

## **8. Zulassungsnummern**

*Bisoplus AL 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*  
55063.00.00

*Bisoplus AL 10 mg/25 mg Filmtabletten*  
55063.01.00

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2007

## **10. Stand der Information**

Oktober 2025

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig