

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

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

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

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

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

1 Tablette täglich.

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

Es wird empfohlen, zunächst eine individuelle Dosistitration für die beiden arzneilich wirksamen Bestandteile durchzuführen.

Falls es unter klinischen Gesichtspunkten angebracht ist, kann ein direkter Übergang von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zum Frühstück eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die einer intravenösen Therapie mit inotropen Substanzen bedarf
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn
- schwerem Asthma bronchiale
- schweren Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen eines Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis
- schwerer Leberinsuffizienz einschließlich hepatischem Präkoma und Koma
- metabolischer Azidose
- refraktärer Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- Gicht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit Bisoprolol als Monopräparat eingeleitet werden, wobei eine initiale Titrationsphase einzuhalten ist)
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen), siehe unten
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; die Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden. Betablocker können das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen, wenn sie zusammen mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden. Patienten mit Diabetes sind dazu aufzufordern, die Blutzuckerwerte sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
- strengem Fasten
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (vor allem zu Beginn der Behandlung kann eine Zunahme der Beschwerden auftreten)
- Hypovolämie
- eingeschränkter Leberfunktion.

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

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

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom 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 akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

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

Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der

Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis etwa 48 Stunden vor Einleitung der Vollnarkose abgeschlossen sein.

Obwohl kardioselektive β_1 -Betalocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betalocker, sollten Betalocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisoprolol/Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die zu entsprechenden Beschwerden führen können, sollte begleitend eine bronchodilatierende Behandlung durchgeführt werden. Gelegentlich kann es bei Patienten mit Asthma zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstands kommen, so dass u. U. eine Erhöhung der Dosis von beta-2-Sympathomimetika erforderlich werden kann.

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 comp. AbZ* 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.

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

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).

Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts

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

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

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeiner Hinweis:

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

Die folgenden Kombinationen werden nicht empfohlen

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

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

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe (z. B. Clonidin, Moxonidin, Reserpin, alpha-Methyldopa, Guanfacin): **Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva** kann zu einer Reduktion der Herzschlagfolge und des Auswurfvolumens und zu Vasodilatation führen.

Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der beta-Blockertherapie, **kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.**

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

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

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

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten: bei Patienten mit bestehender Natriumdepletion und insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist übermäßige Blutdrucksenkung und/oder akute Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn mit ACE-Hemmern möglich. Bei einer durch eine diuretische Therapie entstandene Natriumdepletion sollte entweder das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abgesetzt werden oder die Therapie mit ACE-Hemmern einschleichend mit geringer Dosis begonnen werden.

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

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

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

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

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

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts. Eine Blockade von beta-Adrenorezeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen kann das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit, Senkung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickeln, kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden aufweisen und somit deren Wirkungen und auch Nebenwirkungen verstärken.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs): NSAIDs können die blutdrucksenkende Wirkung vermindern. Bei hoch dosierter Anwendung von Salicylaten können die toxischen Wirkungen von Salicylaten auf das Zentralnervensystem potenziert werden.

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

Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.

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

Sympathomimetika, die alpha- und beta-Rezeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin): Kombination mit Bisoprolol kann zur möglichen Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der

Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven beta-Blockern wahrscheinlicher.

Kaliuretische Arzneimittel können einen gesteigerten Kaliumverlust bedingen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonstige zu beachtende Kombinationen

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Corticosteroide: Verminderter antihypertensiver Effekt.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Foetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern beta-Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode der Foeten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Foetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem beta-Blocker erforderlich ist, so sind beta-1-selektive beta-Blocker zu bevorzugen.

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Die Einnahme von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da ein Thiaziddiuretikum enthalten ist.

Stillzeit

Bisoprololhemifumarat 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 Bisoprolol/Hydrochlorothiazid 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 Fruchtbarkeit.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000) einschließlich Einzelfälle	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen					Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und

(einschl. Zysten und Polypen)					Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			- Leukopenie - Thrombozytopenie	- Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	- Hyperglykämie - Hyperurikämie - Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie)	- verminderter Appetit		- Metabolische Alkalose	
Psychiatrische Erkrankungen		- Schlafstörungen - Depression	- Albträume - Halluzinationen		
Erkrankungen des Nervensystems	- Schwindel* - Kopfschmerzen*				
Augenerkrankungen			- verminderter Tränenfluss (bei Trägern von Kontaktlinsen zu beachten) - Sehstörungen	- Konjunktivitis	- Aderhauterguss - akute Myopie - Akutes Winkelblockglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			- Hörstörungen		
Herzerkrankungen		- Bradykardie - Störungen der AV-Überleitung - Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz			
Gefäßerkrankungen	- Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	- orthostatische Hypotonie	- Synkope		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		- Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiver Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte	- allergische Rhinitis	- akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	- Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	- Übelkeit - Erbrechen - Durchfall - Obstipation	- Bauchschmerzen - Pankreatitis			
Leber- und Gallenerkrankungen			- Hepatitis - Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			- Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem, Photo-dermatitis, Purpura, Urtikaria und Angioödem)	- beta-Rezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen oder verstärken oder psoriasiforme Exantheme hervorrufen - Alopezie - Kutaner Lupus erythematoses	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		- Muskelschwäche und -krämpfe			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			- Potenzstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	- Erschöpfung*	- Asthenie		- Thoraxschmerz	
Untersuchungen	- Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins - Glucosurie	- Amylase-Anstieg - reversibler Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff	- Anstieg der Leberenzyme (ASAT, ALAT)		

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

Hinweis:

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

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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Vorgehensweise

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

Die zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Effizienz der Hämodialyse zur Elimination von Hydrochlorothiazid vor.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Bisoprolol

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

Hydrochlorothiazid

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

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

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

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

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

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

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

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 (≥ 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 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

Bioverfügbarkeit

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Eliminationshalbwertszeit

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

Hydrochlorothiazid

Bioverfügbarkeit

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Eliminationshalbwertszeit

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol und Hydrochlorothiazid haben in den konventionellen präklinischen Toxizitätsstudien (Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential) keine

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

3 Jahre

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmtabletten

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Bisoprolol comp. AbZ 10 mg/25 mg Filmdabletten
56540.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig