

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS BisoDipin® 5 mg/5 mg Tabletten BisoDipin® 5 mg/10 mg Tabletten BisoDipin® 10 mg/5 mg Tabletten BisoDipin® 10 mg/10 mg Tabletten		berfunktionsstörung darf eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden.
2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG <u>BisoDipin 5 mg/5 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). <u>BisoDipin 5 mg/10 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). <u>BisoDipin 10 mg/5 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). <u>BisoDipin 10 mg/10 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.	4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die empfohlene Dosis von BisoDipin ist eine Tablette täglich. Die feste Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet. Vor Umstellung auf BisoDipin sollten die Patienten auf stabile Dosen der gleichzeitig eingenommenen Einzelkomponenten eingestellt sein. Die Dosis von BisoDipin sollte auf den Dosen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung basieren. Sollte eine Änderung der Dosierung einer der Wirkstoffe der festen Kombination aus irgendeinem Grund erforderlich sein (z. B. neu diagnostizierte im Zusammenhang stehende Erkrankung, Änderung des Zustands des Patienten aufgrund einer Arzneimittelwechselwirkung), sollten die Einzelkomponenten wieder angewendet werden um die Dosierung zu bestimmen. Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.	<i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von BisoDipin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. BisoDipin wird zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen. <u>Art der Anwendung</u> BisoDipin Tabletten sollten morgens eingenommen werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie sollten mit Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.
3. DARREICHUNGSFORM Tablette 5 mg/5 mg Tabletten: weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten (Durchmesser: 6,7–7,1 mm, Höhe: 3,0–5,0 mm). 5 mg/10 mg Tabletten: weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung "CS" auf einer Seite (Durchmesser: 10,0–10,2 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm). 10 mg/5 mg Tabletten: weiße, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite (Länge: 13,0–13,3 mm, Breite: 8 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm). Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette. 10 mg/10 mg Tabletten: weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchkerbe auf einer Seite (Durchmesser: 10,0–10,2 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm). Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.	<u>Ältere Menschen</u> Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollte eine Erhöhung der Dosis mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). <u>Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</u> Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin sollte Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden. <u>Eingeschränkte Leberfunktion</u>	4.3 Gegenanzeigen <u>Die Bisoprolol-Komponente betreffend:</u> – Akute Herzinsuffizienz oder während Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert – Kardiogener Schock – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher) – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – Sinuatrialer Block – Symptomatische Bradykardie – Symptomatische Hypotonie – Schweres Asthma bronchiale – Schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms – Unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4) – Metabolische Azidose <u>Die Amlodipin-Komponente betreffend:</u> – Schwere Hypotonie. – Schock (einschließlich kardiogenem Schock). – Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortensstenose). – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. <u>BisoDipin betreffend:</u> – Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol, Amlodipin, Dihydropyridin-Derivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete BisoDipin wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, die bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Bisoprolol und Amlodipin im selben Dosierungsbereich wie in der Kombination eingestellt sind.	Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Pharmakokinetik von Amlodipin wurde bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Bei Patienten mit schwerer Le-	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Vorausgesetzt, dies ist nicht klar indiziert, sollte die Behandlung mit BisoDipin aufgrund der Bisoprolol-Komponente - insbesondere bei Patienten mit koronarer Herz-

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

krankheit - nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Herzens führen kann.

Bei Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit BisoDipin sollte aufgrund der Bisoprolol-Komponente eine regelmäßige Überwachung erfolgen.

Bisodipin darf aufgrund der Bisoprolol-Komponente nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- Strengem Fasten
- Laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina: Es wurden Fälle von koronarem Vasospasmus beobachtet. Bei der Verabreichung von Bisoprolol können, trotz der hohen beta₁-Selektivität, Angina Anfälle bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- Peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, mit Klasse I-Antiarrhythmika und mit zentral wirksamen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wird allgemein nicht empfohlen, Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5.

Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten

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 perioperativ nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, die zu Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderter reflektorischer Gegenregulation bei Blutverlust führen können, die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Patienten mit Bronchialasthma oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

Obwohl kardi selektive (beta₁) Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können, sollten sie, wie alle Betablocker, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen, kann BisoDipin mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Bisoprolol-Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung begonnen werden und die Patienten sorgfältig auf neue Symptome (Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten) überwacht werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des beta₂-Sympathomimetikums erforderlich machen.

Patienten mit Psoriasis

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

Patienten mit Phäochromozytom

Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Thyreotoxikose

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Hypertensive Krise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei hypertensiver Krise wurde nicht untersucht.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Aufgrund der Amlodipin-Komponente sollten Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht behandelt werden. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) war die Häufigkeit von Lungenödem in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebogruppe. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

siko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Anwendung von BisoDipin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Bisoprolol-Komponente betreffend:

Nicht empfohlene Kombinationen

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

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

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

<u>Mit Vorsicht zu verabreichende Kombinationen</u> Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Nifedipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung. Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit. Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken. Parasympathomimetika: Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko einer Bradykardie erhöhen. Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der beta-Adrenorezeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern. Narkosemittel: Verminderung einer Reflextachykardie und Verstärkung des Risikos für Hypotonie (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie, siehe auch Abschnitt 4.4). Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit. Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol vermindern. Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Sympathomimetika, die sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Die gleichzeitige Anwendung mit Bisoprolol kann die durch alpha-Adrenozeptoren vermittelten vaskonstriktorischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskieren, wodurch es zum Anstieg des Blutdrucks kommt. Solche Interaktionen	sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher. Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva sowie mit anderen Wirkstoffen mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen. <u>Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:</u> Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien. Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmern): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise. <u>Die Amlodipin-Komponente betreffend:</u> <u>Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin</u> <u>CYP3A4-Inhibitoren:</u> Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteasainhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipinexposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden. <u>CYP3A4-Induktoren:</u> Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>]). Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. <u>Dantrolen (Infusion):</u> Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den	Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden. Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen. <u>Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel</u> Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften. <u>Tacrolimus:</u> Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden. <u>Simvastatin:</u> Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken. <u>mTOR (mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren</u> mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen. <u>Ciclosporin:</u> Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erfolgen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.
--	---	--

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.	den. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebensstage zu erwarten.	4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen BisoDipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft beim Menschen konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.	Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.
<u>Schwangerschaft</u> BisoDipin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Erkrankung selbst ein höheres Risiko für die Mutter und den Feten mit sich bringt.	<u>Stillzeit</u> Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Das Stillen wird während der Einnahme von BisoDipin nicht empfohlen.	Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.
Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich schädigend auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu Wachstumsstörungen, intrauterinem Tod, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind beta₁-selektive Betablocker zu bevorzugen.	<u>Fertilität</u> Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).	4.8 Nebenwirkungen – Sehr häufig (≥1/10) – Häufig (≥1/100, <1/10) – Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) – Selten (≥1/10.000, <1/1.000) – Sehr selten (<1/10.000) – Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden.		

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie, Thrombozytopenie	–	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	–	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	–	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen (Schlaflosigkeit), Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alpträume, Halluzinationen	Selten	–
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	–	Gelegentlich
	Verwirrtheit	–	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Synkope	Selten	Gelegentlich
	Schläfrigkeit	–	Häufig
	Tremor, Geschmacksstörungen, Hypästhesien, Parästhesien	–	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus (Hypertension), periphere Neuropathie	–	Sehr selten
	Extrapiramidale Erkrankung	–	Nicht bekannt

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

Augenerkrankungen	Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)	Selten	–
	Konjunktivitis	Sehr selten	–
	Sehstörungen (einschließlich Diplopia)	–	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörungen	Selten	–
	Tinnitus	–	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Bradykardie	Gelegentlich	–
	Verstärkung einer Herzinsuffizienz	Gelegentlich	–
	AV-Überleitungsstörungen	Gelegentlich	–
	Palpitationen	–	Häufig
	Arrhythmie, (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	–	Gelegentlich
	Myokardinfarkt	–	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	Häufig	–
	Hautrötung mit Wärmegefühl	–	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Vaskulitis	–	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese	Gelegentlich	–
	Allergische Rhinitis	Selten	–
	Dyspnoe	–	Häufig
	Husten, Rhinitis	–	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)	Häufig	Häufig
	Bauchschmerzen, Dyspepsie	–	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	–	Gelegentlich
	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	–	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Selten	Sehr selten
	Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme (meist im Zusammenhang mit Cholestase)	–	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen (Pruritus, Flush, Exanthem)	Selten	–
	Alopezie, Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.	Sehr selten	Gelegentlich
	Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Exanthem, Urtikaria	–	Gelegentlich
	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit	–	Sehr selten
	Hautausschlag	Selten	Gelegentlich
	Toxische epidermale Nekrolyse	–	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knöchelschwellung	–	Häufig
	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen	–	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	–	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Selten	Gelegentlich
	Gynäkomastie	–	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächegefühl (Asthenie)	Gelegentlich	Häufig
	Müdigkeit	Häufig	Häufig
	Ödeme	–	Sehr häufig
	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	–	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Triglyzerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)	Selten	–
	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	–	Gelegentlich

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Betablockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren möglicherweise sehr empfindlich.

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung von Amlodipin zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit BisoDipin gestoppt und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden. Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Betablocker, sollten die folgenden allgemeinen

Maßnahmen in Betracht gezogen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann das Legen eines transvenösen Herzschrittmachers notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeit und gefäßverengenden Substanzen. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein. Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herzkreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden. Falls angebracht, sollte ein transvenöser Herzschrittmacher gelegt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Medikamenten sowie Vasodilatoren.

Bronchospasmen: Verabreichung von bronchialerweiternden Medikamenten, wie z. B. Isoprenalin, beta₂-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Limitierte Daten lassen vermuten, dass Bisoprolol schlecht dialysierbar ist. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Beta-Rezeptorenblocker und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C07FB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein hochselektiver beta₁-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den beta₂-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. zu den an der enzymatischen Stoffwechselregulation beteiligten beta₂-Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der beta₂-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die beta₁-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz verlangsamt Bisoprolol den Herzschlag und verringert das Schlagvolumen, so dass das Herzauswurfvolumen und der Sauerstoffverbrauch vermindert sind. Bei chronischer Verabreichung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Widerstand ab.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen durch die Zellmembran in den Herzmuskelzellen und den glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Calciumkanalblocker oder Calciumantagonist).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkten erschlaffenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch die folgenden beiden Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert periphere Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der großen koronaren Arterien und der koronaren Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.	fügbarekeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.	zität, Genotoxizität oder Kanzerogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen. Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.
Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.	<u>Biotransformation, Elimination</u> <i>Bisoprolol</i> Bisoprolol wird über zwei 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. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 10-12 Stunden.	<u>Amlodipin</u> <i>Reproduktionstoxizität</i> In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.
Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastungsdauer, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie der Zeit bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.	<i>Amlodipin</i> Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.	<i>Beeinträchtigung der Fertilität</i> Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermiden und Sertoli-Zellen gefunden.
Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.	<u>Linearität/Nicht-Linearität</u> Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.	<i>Kanzerogenität, Mutagenität</i> Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen klinischen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.
<u>Pharmakodynamische Effekte des Kombinationsprodukts</u> Diese Kombination erhöht die antihypertensive Wirkung durch komplementäre Wirkungsmechanismen der beiden Wirkstoffe: vaselektiver Effekt des Calciumkanalblockers Amlodipin (Verminderung des peripheren Widerstands) und kardioselektiver Betablocker Bisoprolol (Verminderung des Herzauswurfvolumens).	<u>Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion</u> Da Bisoprolol in gleichem Ausmaß über die Nieren und die Leber eliminiert wird, ist normalerweise keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.	* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Resorption, Verteilung</u> <i>Bisoprolol</i> Nach oraler Gabe wird Bisoprolol resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 90%. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol liegt bei ca. 30%.	Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.	6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile Mikrokristalline Cellulose Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
<i>Amlodipin</i> Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut 6 bis 12 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf etwa 64 bis 80 % geschätzt. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In <i>in vitro</i>-Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind. Die Biover-	<i>Ältere Patienten</i> Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.	
	5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Bisoprolol</u> Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxi-	

BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (OPA/Al/PVC-Al-Folie): 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-266
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

<i>BisoDipin</i>	<i>5 mg/5 mg</i>	<i>Tabletten:</i>
92344.00.00		
<i>BisoDipin</i>	<i>5 mg/10 mg</i>	<i>Tabletten:</i>
92345.00.00		
<i>BisoDipin</i>	<i>10 mg/5 mg</i>	<i>Tabletten:</i>
92346.00.00		
<i>BisoDipin</i>	<i>10 mg/10 mg</i>	<i>Tabletten:</i>
92347.00.00		

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.04.2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.11.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig