

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol-comp PUREN 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Bisoprolol-comp PUREN 10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol-comp PUREN 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

Bisoprolol-comp PUREN 10 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol-comp PUREN 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rosa, runde (Durchmesser 7,02 mm), bikonvexe Filmtabletten, geprägt mit „L und 4“, durch eine Bruchkante getrennt auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Bisoprolol-comp PUREN 10 mg/25 mg Filmtabletten

Rosa, runde (Durchmesser 9,07 mm), bikonvexe Filmtabletten, geprägt mit „L und 6“, durch eine Bruchkante getrennt auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination von Bisoprolol-comp PUREN ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert ist.

Bisoprolol-comp PUREN ist nur bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe

Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Dosis beträgt 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich (entspricht einer Filmtablette Bisoprolol-comp PUREN 5 / 12,5 mg Filmtabletten oder 1/2 Filmtablette Bisoprolol-comp PUREN 10/25 mg Filmtabletten).

Wenn die Senkung des Blutdrucks nicht ausreicht, kann die Dosis einmal täglich auf 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid erhöht werden (entspricht zwei Filmtabletten Bisoprolol-comp PUREN 5 / 12,5 mg Filmtabletten oder eine Filmtablette Bisoprolol-comp PUREN 10/25 mg Filmtabletten).

Besondere Patientengruppen

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist die Elimination der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprolol-comp PUREN vermindert, so dass möglicherweise die niedrigere Darreichungsform (Bisoprolol-comp PUREN 5 / 12,5 mg Filmtabletten) zu bevorzugen ist (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol-comp PUREN bei Kindern. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bisoprolol-comp PUREN ist im Allgemeinen eine Langzeittherapie.

Die Filmtabletten sind zum Frühstück einzunehmen. Die Filmtabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht gekaut werden.

Nach einer Langzeittherapie sollte die Behandlung mit Bisoprolol-comp PUREN - insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit - schrittweise reduziert werden (Halbierung der Dosis über einen Zeitraum von 7 bis 10 Tage), da ein plötzlicher Abbruch der Behandlung zu einer akuten Verschlechterung des Zustands des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, anderen Thiaziden, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert.
- kardiogenem Schock.
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Sick-Sinus-Syndrom.
- sinuatrialem Block.
- symptomatischer Bradykardie mit weniger als 60 pro Minute vor Behandlungsbeginn.
- schwerem Asthma bronchiale oder schweren chronischen, obstruktive Lungenerkrankung.
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms.
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).

- metabolischer Azidose.
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml).
- akute Glomerulonephritis.
- schwerer Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum.
- therapieresistenter Hypokaliämie.
- Stillzeit.
- schwere Hyponatriämie.
- Hyperkalzämie.
- Gicht.
- gleichzeitige Anwendung von Floctafenin oder Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Bisoprolol-comp PUREN sollte - insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Siehe Abschnitt 4.2 für nähere Informationen.

Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid muss mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitig stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit Bisoprolol allein nach der empfohlenen Dosistitrationsphase begonnen werden).
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen).
- gleichzeitige Behandlung mit Inhalationsnarkotika.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten: Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden – (wie zum Beispiel Tachykardie, Herzklopfen (Palpitationen), Schwitzen). 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 und starker körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände).
- laufender Desensibilisierungstherapie.
- AV-Block ersten Grades.
- Prinzmetal-Angina - Es wurden Fälle von Koronarspasmen beobachtet. Trotz seiner hohen β_1 -Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine Verschlimmerung der Symptome kann insbesondere zu Beginn der Therapie auftreten.
- Hypovolämie.
- Leberfunktionsstörung.
- leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung.

Obwohl kardioselektive β_1 -Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker prinzipiell nicht bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und eine Dosiserhöhung von β_2 -Sympathomimetika erfordern.

Eine langfristige, kontinuierliche Verabreichung von Hydrochlorothiazid kann zu Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen führen, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie sowie zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie und Hyperkalzämie.

Eine Hypokaliämie begünstigt die Entwicklung von schweren Arrhythmien, teilweise zu Torsade de pointes mit tödlichem Ausgang. Die metabolische Alkalose kann sich aufgrund eines Ungleichgewichts von Flüssigkeit und Elektrolyten verschlechtern.

Der volle Nutzen von Thiaziddiuretika kann nur erzielt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nahezu normal ist (Serumkreatininspiegel unter 220 µmol/l bei Erwachsenen). Diese vorübergehende funktionelle Nierenfunktionsstörung ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht relevant, kann jedoch eine vorbestehende Niereninsuffizienz verschlimmern.

Bei älteren Menschen ist die strikte Einhaltung aller Kontraindikationen unabdingbar. Ältere Patienten sollten die Therapie unter engmaschiger Überwachung mit einer niedrigen Dosis beginnen.

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht. Die Dosierung sollte entsprechend den Plasmaharnsäurekonzentrationen angepasst werden.

Wie auch andere β-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Das trifft auch bei laufender Desensibilisierungstherapie zu. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestischer Psoriasis sollte die Verordnung von β-Blockern (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom dürfen β-Blocker (z.B. Bisoprolol) erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Die Behandlung mit β-Blockern (z.B. Bisoprolol) kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

Bisoprolol kann den Tränenfluss reduzieren. Kontaktlinsenträger sollten gewarnt werden.

Vollnarkose

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 Beta-Blockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardie 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 ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Lichtempfindlichkeit

In seltenen Fällen traten lichtempfindliche Reaktionen auf Thiaziddiuretika auf (siehe Abschnitt 4.8). Falls Photosensibilitätsreaktionen auftreten, wird empfohlen, exponierte Körperbereiche vor Sonnen- bzw. UVA-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung abubrechen.

Hinweis

Während der Langzeittherapie mit Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid wird die Überwachung von Serumelektrolyten (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium), Kreatinin und Harnstoff, den Serumlipiden (Cholesterin und Triglyceriden), Harnsäure sowie Blutzucker empfohlen.

Während der Behandlung mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid, sollten Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten und, aufgrund des Kaliumverlustes, kaliumreiche Lebensmittel (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse) essen. Kaliumverlust kann verringert oder vorgebeugt werden, indem gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika behandelt wird.

- **Athleten:** Athleten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass dieses Produkt ein Mittel enthält, das eine positive Reaktion auf die während der Dopingkontrolle durchgeführten Tests hervorrufen kann.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und akutem Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einleitung des Arzneimittels auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu bleibendem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Möglicherweise muss eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können Allergien gegen Sulfonamide oder Penicillin in der Vorgeschichte gehören.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Bisoprolol-comp PUREN 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeine Information

Es muss berücksichtigt werden, dass in Folge von Störungen des Kaliumgehaltes im Serum, bestimmte Arzneimittel beeinflusst werden können.

Kontraindizierte Kombinationen:

- Floctafenin: Bei Floctafenin-induziertem Schock oder Hypotonie verringern Betablocker die kardiovaskulären Kompensationsreaktionen (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, 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 z.B. Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin und Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer weiteren Verringerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, sowie zu einer Vasodilatation führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer "Rebound Hypertonie" verstärken.
- Lithium: Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium durch verminderte Lithiumausscheidung verstärken.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht:

- Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, die einen Torsade de pointes auslösen können (z. B. Astemizol, Erythromycin i.v., Halofantrin, Sparfloxacin, Terfendacin und Vincamin). Eine Hypokaliämie kann das Risiko einer Torsades de pointes-Tachykardie erhöhen. Im Falle einer Hypokaliämie sind Arzneimittel zu verwenden, die keinen Torsade de pointes auslösen können.
- Calciumantagonisten vom Typ Dihydropyridin (z. B. Nifedipin, Amlodipin): Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpenfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.
- ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten: Risiko eines signifikanten Blutdruckabfalls und / oder einer akuten Niereninsuffizienz während der Einleitung einer ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit vorbestehender Natriumdepletion (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose). Wenn die vorherige Diuretikatherapie zu einer Natriumdepletion geführt hat, beenden Sie die Diuretikatherapie entweder 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmertherapie (oder des Angiotensin-II-Antagonisten) oder beginnen Sie die ACE-Hemmertherapie (oder den Angiotensin-II-Antagonisten) mit einer niedrigen Dosis und erhöhen Sie sie schrittweise.
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit.
- Antiarrhythmika, die zu Torsades de Pointes auslösen können: Klasse IA-Substanzen (Chinidin, Disopyramid) und Klasse III (Amiodaron und Sotalol). Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades de Pointes begünstigen. Eine Hypokaliämie ist zu vermeiden und gegebenenfalls zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu kontrollieren. Im Fall eines Torsades de Pointes sollten keine Antiarrhythmika verabreicht werden (Schrittmachertherapie).
- Nicht-antiarrhythmische Mittel, die zu Torsades de Pointes führen können: Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades de Pointes begünstigen.
- Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin und Glantamin): Die gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien erhöhen.
- Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen zur Glaukombehandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der β -Adrenorezeptoren kann die Zeichen 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 Erhöhung des Hypotonie-Risikos (siehe Abschnitt 4.4).
- Digitalis-Glykoside: Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, Verlangsamung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Behandlung mit Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickeln, kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden aufweisen und somit deren Wirkungen und auch Nebenwirkungen verstärken.
- Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs). NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung verringern. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann es durch die gleichzeitige Anwendung von NSAR zu akutem Nierenversagen kommen.
- Beta-Sympathomimetika (Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.
- Sympathomimetika, die sowohl Beta-Adrenozeptoren als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin). Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einem Blutdruckanstieg und einer verstärkten Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin und andere blutdrucksenkende Mittel: gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.
- Die Wirkung von Harnsäure-senkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.
- Arzneimittel, die die Kaliumausscheidung erhöhen (Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Abführmittel) können zu erhöhten Kaliumverlusten führen.
- Methyldopa: In vereinzelten Fällen wurde eine Hämolyse aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben.
- Cholestyramin, Colestipol: Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid.

Zu berücksichtigende Kombinationen:

- Corticosteroide: verminderter antihypertensiver Effekt.
- Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Der Effekt von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid kann durch Cimetidin verstärkt werden.
- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Betablockern, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.
- Bei hoch dosierter Anwendung von Salicylaten kann deren toxische Wirkung auf das ZNS verstärkt sein.
- Rifampicin: Geringe Verringerung der Halbwertszeit von Bisoprolol, möglicherweise aufgrund der enzymatischen Induktion und des Arzneimittelmetabolismus. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol:

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen reduzieren Beta-Adrenozeptor-Blocker die Plazentaperfusion, die mit Wachstumsverzögerungen, intrauterinem Tod der Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind β_1 -selektive Betablocker 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 Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

Hydrochlorothiazid sollte, wegen des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie zur Anwendung kommen, ohne dass sich dies günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

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

Stillen

Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden. Hydrochlorothiazid kann die Laktation hemmen.

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 Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen auf das Arzneimittel kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemklasse n	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
-------------------	----------------	--------	--------------	--------	-------------	------------------

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose	
Störungen des Immunsystems						
Hormonstörungen						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie)	Appetitlosigkeit		metabolische Alkalose	
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Depressionen	Alpträume, Halluzinationen		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel*, Kopfschmerz*				

Augenerkrankungen				verminderte Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen	Konjunktivitis	akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörstörungen		
Herzerkrankungen			Bradykardie, AV-Erregungsleitungsstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz			
Gefäßerkrankungen		Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	orthostatische Dysregulation	Synkope		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese	Allergische Rhinitis	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:		Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation	Bauchbeschwerden, Pankreatitis		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhte Leberenzyme (ASAT, ALAT), Hepatitis, Ikterus		

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Überempfindlichkeitsreaktionen wie Jucken, Flush, Exanthem, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria und Angioödem	Haarausfall, kutaner Lupus erythematoses. Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern oder psoriasisähnliche Exantheme verursachen.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche und -krämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Glukosurie.	reversibler Anstieg des Serumkreatinins und Harnstoffs			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:		Müdigkeit*	Asthenie.		Brustschmerzen	

* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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 bei einer Überdosierung eines Betablockers zu erwarten sind, sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Auf eine einmalige Gabe einer hohen Bisoprolol-Dosis wird interindividuell mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit reagiert und Patienten mit Herzinsuffizienz sind 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. Hypotension, Hypokaliämie.

Gegenmaßnahmen

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

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 β -Sympathomimetika behandelt werden.

Wenn nach der Überdosierung eine kurze Zeit (0 bis 2 Stunden) vergangen ist, wird dem Patienten Aktivkohle verabreicht, eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolythaushalt und Blutzucker müssen überwacht werden. Begrenzte Daten legen nahe, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Der Grad, mit welchem Hydrochlorothiazid durch eine Hämodialyse eliminiert wird, wurde nicht ermittelt.

Die Elimination von Bisoprolol kann durch Dialyse nicht wesentlich gesteigert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Blutdrucksenkendes Mittel

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Diuretikum Thiazid, ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein beta-adrenerger Blocker der in Bezug auf Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol hat eine ausgeprägte β_1 -Selektivität (Kardioselektivität) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung.

Abhängig vom Grad des sympathischen Tons verringert die Substanz die Herzfrequenz und Kontraktionsfähigkeit, die Geschwindigkeit der AV-Überleitung und die Plasma-Renin-Aktivität. Aufgrund der Hemmung von β_2 -Rezeptoren kann Bisoprolol den Tonus der glatten Muskulatur leicht erhöhen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert. Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

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

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

Hydrochlorothiazid hat eine entspannende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und verringert so den peripheren Gefäßwiderstand.

Bei hypertensiven Patienten wirkt Hydrochlorothiazid blutdrucksenkend. Der Mechanismus ist bisher nicht ausreichend geklärt. Unter anderem wird der vasotonienreduzierende Effekt von Thiaziddiuretika aufgrund einer Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin diskutiert.

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

Nicht-Melanom-Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Bioverfügbarkeit

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90% bioverfügbar

Absorption

Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig ($> 90\%$) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr

niedrigen First-pass-Effekt in der Leber ($< 10\%$) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zu einem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol ist in beiden Fällen gleich.

Verteilung

Bisoprolol wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Daher treten keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln im Sinne einer Verdrängung der Plasmaproteinbindung auf. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B. α_1 -Glykoproteine beeinflusst.

Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von $226 \pm 11\text{ l}$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) auf.

Biotransformation

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt - eine Hälfte wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die andere Hälfte wird als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert.

Elimination

Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10 - 12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1 - 3 Stunden nach Applikation gemessen.

Im Verhältnis zu der C_{max} und AUC von Bisoprolol im steady-state, ist das kombinierte Präparat mit Hydrochlorothiazid bioäquivalent zum Monopräparat.

Hydrochlorothiazid

Absorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 2,5 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 - 5 Stunden gemessen. Diese Zeitspanne erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden. Die diuretische Wirkung tritt innerhalb 1 - 2 Stunden ein und hält dosisabhängig 10 – 12 Stunden an; die antihypertensive Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die herkömmlichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität oder Kanzerogenität) ergaben für Bisoprolol und Hydrochlorothiazid keine Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkung für den Menschen. Wie von anderen β -Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futtersaufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes 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 zeigte sich keine erhöhte Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Calciumhydrogenphosphat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Silicium, colloidal
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Opadry pink
Hypromellose 2910
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80
Eisenoxid, rot (E172)
Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Bewahren Sie die Blister im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bisoprolol-comp PUREN Filmtabletten sind in klaren PVC/PE/PVdC-Aluminiumblistern verfügbar

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Germany
T +49 (0) 89 558 909 - 242
F +49 (0) 89 558 909 - 146

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2200405.00.00
2200406.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Oktober 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

02.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig