

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Bisoprololhemifumarat und Hydrochlorothiazid

1 Filmtablette *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg* enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

1 Filmtablette *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg* enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten:

rosa-weiß, rund, bikonvex, mit einer spindelförmigen Teilungsrille auf beiden Seiten. Die spindelförmige Teilungsrille auf beiden Seiten der Tablette dient nicht zum Teilen der Tablette.

Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten:

rötlich-grau, rund, bikonvex, mit einer spindelförmigen Teilungsrille auf beiden Seiten. Die spindelförmige Teilungsrille auf beiden Seiten der Tablette dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die fixen Dosiskombinationen (*Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten*) können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Bisoprololhemifumarat oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend eingestellt ist.

Eine individuelle Doseinstellung (Dositration) mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination des HCT-Anteils von *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* vermindert, so dass ggf. die niedrigere Dosisform (*Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*) zu bevorzugen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* bei Kindern. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Die Filmtabletten sollten morgens vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

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

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* darf nicht angewendet werden bei:

- 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)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- 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)
- akuter Glomerulonephritis
- Koma und Präkoma hepaticum
- therapieresistenter Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- Gicht
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol, Hydrochlorothiazid oder anderen Thiaziden, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit *Bisoprolol dura plus* 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).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler, chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit dem Einzelwirkstoff Bisoprolol und der dafür empfohlenen Titrationsphase begonnen werden)
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- gleichzeitiger Behandlung mit Inhalationsnarkotika
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Hypovolämie
- Leberfunktionsstörung

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und eine Dosiserhöhung von β_2 -Sympathomimetika erfordern.

Bisoprolol dura[®] plus



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

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.

Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts

Durch die Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche Langzeitgabe von **Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** bzw. **Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten** zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hyperkalzämie.

Hypokaliämie führt eher zur Entwicklung von schweren Arrhythmien, teilweise zu Torsade de pointes mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

Während der Langzeitbehandlung mit **Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** bzw. **Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten** sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterole und Triglyceride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Hinweis

Während der Behandlung mit **Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** bzw. **Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten** sollten Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich

nehmen (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

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 potenzielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflertachykardien 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.

Photosensibilisierungsreaktionen können in Verbindung mit Thiaziddiuretika auftreten. Falls Photosensibilisierungsreaktionen auftreten wird empfohlen exponierte Körperbereiche vor Sonnen- bzw. UVA-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit **Bisoprolol dura plus** abzubrechen.

Die Anwendung von **Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** bzw. **Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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.

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 Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ 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, Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen

Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.

Lithium: **Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten** bzw. **Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten** kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium durch verminderte Lithiumausscheidung verstärken.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

Calciumantagonisten 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.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin sowie andere Antihypertensiva: Gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.

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

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, die einen Torsade de pointes auslösen können: Astemizol, Erythromycin i.v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin und Vincamin. Hypokaliämien können das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Im Falle einer Hypokaliämie sind Arzneimittel zu verwenden, die keinen Torsade de pointes auslösen können.

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

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der β -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflex tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit. Verlangsamung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickeln, kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden aufweisen und somit deren Wirkungen und auch Nebenwirkungen verstärken.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs): Verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann es durch gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika zu akutem Nierenversagen kommen.

Beta-Sympathomimetika: 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 α - und β -Rezeptoren aktivieren (z.B. Adrenalin, Noradrenalin): Mögliche Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Claudicatio intermittens. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Die Wirkung von Harnsäure-senkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Einnahme von *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* mit Glucocorticoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien auftreten.

Cholestyramin, Colestipol: Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten*.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Corticosteroide: verminderter antihypertensiver Effekt.

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von β -Blockern, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode der Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. 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.

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 dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da ein Thiaziddiuretikum enthalten ist.

Stillzeit

Bisoprololfumarat kann in die Muttermilch ausgeschieden werden. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von *Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten* und *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. *Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten* hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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:

| | |
|----------------|--|
| 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 |

Bisoprolol dura[®] plus

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:**

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
 Sehr selten: Agranulozytose

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen
 Selten: Alpträume, Halluzinationen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (besonders Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem Hypomagnesiämie und Hypochloridämie sowie Hyperkalzämie)
 Gelegentlich: Appetitlosigkeit
 Sehr selten: metabolische Alkalose

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel*, Kopfschmerz*

Augenerkrankungen:

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen
 Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Bradykardie, AV-Erregungsleitungsstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten
 Gelegentlich: orthostatische Dysregulation
 Selten: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese
 Selten: allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation
 Gelegentlich: Bauchbeschwerden, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Exanthem, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria)
 Sehr selten: β -Blocker können eine Psoriasis auslösen bzw. verschlechtern oder psoriasisähnliche Exantheme verursachen, Haarausfall, kutaner Lupus erythematoses

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche und -krämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Müdigkeit*
 Gelegentlich: Asthenie
 Sehr selten: Brustschmerzen.

Untersuchungen:

Häufig: Erhöhung der Triglyceride und des Cholesterins, Glukosurie
 Gelegentlich: Anstieg der Amylase, reversibler Anstieg des Serumkreatinins und Harnstoffs
 Selten: Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT)

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

Die Symptome einer Überdosierung umfassen Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Hypoglyk-

ämie und Erregungsleitungsstörungen im EKG. Auf eine einmalige Gabe einer hohen Bisoprolol-Dosis wird interindividuell mit sehr unterschiedlicher Empfindlichkeit reagiert. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich sehr empfindlich. Die durch eine Überdosierung verursachte Bradykardie wird mit Atropin (1 - 2 mg intravenös), Isoprenalin oder einem passageren Herzschrittmacher behandelt. Der Blutdruckabfall wird mit intravenöser Volumenzufuhr und bei Bedarf mit der Gabe vasokonstriktorisch wirkender Katecholamine behandelt. Bronchospasmen können mit Theophyllin, Theophyllinderivaten oder β -Sympathomimetika behandelt werden. Liegt die Überdosierung erst kurze Zeit zurück (0 - 2 Stunden), wird dem Patienten Aktivkohle verabreicht, eine Magenspülung sollte in Erwägung gezogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolythaushalt und Blutzucker müssen überwacht werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Bisoprolol nicht entscheidend gesteigert werden.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der in Bezug auf Lipophilie und Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist ein hochselektiver, herzspezifischer β_1 -Blocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch klinisch relevante membranstabilisierende Wirkungen. Bisoprolol senkt die Reaktion auf die sympathoadrenerge Wirkung durch Blockade der kardialen β -Rezeptoren. Dies führt zu einer Senkung der Herzfrequenz und Kontraktilität und damit Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Hydrochlorothiazid

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

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

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierte Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chlorausscheidung 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 wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und verringert dadurch den peripheren Widerstand.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90% bioverfügbar. 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. Bisoprolol wird zu etwa 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z.B. α_1 -Glykoproteine beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1 - 3 Stunden nach Applikation gemessen. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von 226 ± 11 l ($x \pm SEM$) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und

anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50% werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10 - 12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Bezogen auf C_{max} und AUC von Bisoprolol im Steady State besteht Bioäquivalenz zwischen dem Kombinationspräparat mit Hydrochlorothiazid und dem Monopräparat.

Hydrochlorothiazid

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Sägezeit). 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:

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat

Filmüberzug:

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Dimeticon 100
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Hyppomellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus einer Polyvinylchloridschicht und einer Aluminiumdeckfolie.

Packungen mit 30, 50, 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12-0
Telefax: (0 61 51) 95 12-4 71

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
0 61 31-1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten: 59799.00.00

Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten: 59799.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Mai 2004/13. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig