Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bisoplus STADA® 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Bisoplus STADA® 10 mg/25 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Bisoprololhemifumarat und Hydrochlorothiazid.

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Bisoplus STADA® 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat entsprechend 4,24 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Bisoplus STADA® 10 mg/25 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat entsprechend 8,49 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Bisoplus STADA® 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
Rosa bis rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung "B-H" und "5-12" und beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoplus STADA® 10 mg/25 mg Filmtabletten
Rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung "B-H" und "10-25" und beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination ist angezeigt bei Patienten, deren Blutdruck mit Bisoprololhemifumarat oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Es wird eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance >30 ml/min) oder leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist ggf. die niedrigere Dosisform (5 mg Bisoprolol/12,5 mg Hydrochlorothiazid) zu bevorzugen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion wird jedoch ein Monitoring empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid vermindert, so dass die niedriger dosierte Darreichungsform zu bevorzugen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten unzerkaut und mit etwas Flüssigkeit zum Frühstück eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erforderlich macht,
- kardiogener Schock,

- AV-Block II. oder III. Grades,
- Sick-Sinus-Syndrom,
- sinuatrialer Block,
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/min vor Behandlungsbeginn,
- Spätstadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Raynaud-Syndrom,
- schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenfunktionsstörung,
- metabolische Azidose,
- therapieresistente Hypokaliämie,
- schwere Hyponatriämie,
- Hyperkalzämie,
- schwere Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance <30 ml/min und / oder Serumkreatinin >1,8 mg/100 ml),
- akute Glomerulonephritis,
- schwere Leberinsuffizienz einschließlich hepatisches Präkoma und Koma,
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Einnahme von Floctafenin und Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5),
- Gicht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Therapie mit Betablockern (z.B. Bisoprolol) sollte ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden. Nach Langzeitbehandlung sollte Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid - insbesondere bei Vorliegen einer ischämischen Herzkrankheit - ausschleichend abgesetzt werden (d.h. Halbierung der Dosis über 7-10 Tage), da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:
- Herzinsuffizienz (bei Patienten mit gleichzeitiger stabiler chronischer Herzinsuffizienz muss die Therapie mit dem Einzelwirkstoff Bisoprololhemifumarat unter Einhaltung einer speziellen Titrationsphase begonnen werden),
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämie-Symptome können verschleiert werden,
- strengem Fasten,
- AV-Block I. Grades,
- Prinzmetal-Angina,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere zu Therapiebeginn möglich),
- Hypovolämie,
- eingeschränkter Leberfunktion,
- Gicht.

Wie andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Das trifft auch bei laufender Desensibilisierungstherapie zu. Adrenalingabe zeigt nicht immer den erwarteten therapeutischen Effekt.

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

Unter einer Behandlung mit Betablockern (z.B. Bisoprolol) können die Symptome einer Hyperthyreose verschleiert sein.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom dürfen Betablocker (z.B. Bisoprolol) erst nach Alpha-Rezeptor-Blockade angewendet werden.

Allgemeinanästhesie:
Der Anästhesist sollte über die Beta-Rezeptor-Blockade in Kenntnis gesetzt werden. 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, die sich einer Begleitbehandlung mit Inhalationsanästhetika unterziehen, sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die zu Beschwerden führen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann bei Asthmapatienten eine Zunahme des Atemwegswiderstandes auftreten, daher muss die Dosis von Beta-2-Sympathomimetika möglicherweise erhöht werden. Patienten mit Bronchospasmen (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen) sollten genau überwacht werden.

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

Eine Langzeittherapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid kann, bedingt durch die Hydrochlorothiazid-Komponente, zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts führen, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, außerdem zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie.

Eine Hypokaliämie begünstigt das Entstehen von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, insbesondere von möglicherweise tödlichen Torsade de pointes.

Während einer Langzeittherapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium und Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyceride),

Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

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

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

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

Bei Patienten mit Cholelithiasis wurde über akute Cholezystitis berichtet.

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).

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

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

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

Dopinghinweis:
Die Anwendung von Bisoplus STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Bisoplus STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Allgemeine Information
Es ist zu beachten, dass durch Störungen des Kaliumhaushaltes bestimmte Arzneimittel beeinflusst werden können.

Kontraindizierte Kombinationen
Floctafenin: Bisoprolol kann kompensatorische kardiovaskuläre Reaktionen auf Floctafenin-induzierte Hypotonie oder Schock hemmen.

Sultoprid: Die gleichzeitige Gabe von Bisoprolol kann das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöhen.

Nicht empfohlene Kombinationen
Lithium: Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid kann durch eine Verminderung der Ausscheidung von Lithium dessen kardio- und neurotoxische Wirkung verstärken.

Calcium-Antagonisten wie vom Verapamil-Typ und vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und atrioventrikulären Erregungsleitung. Intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten unter Betablocker-Behandlung kann zu einer profunden Hypotonie und atrioventrikulärem Block führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe wie z.B. Clonidin, Methyldopa, Guanfacine, Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral

wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikustonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer "Rebound Hypertonie" verstärken. Die Therapie darf erst beendet werden, wenn einige Tage zuvor die Therapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid beendet wurde. Anschließend kann der zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoff ausschleichend abgesetzt werden.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung des Betablockers, aber auch erhöhtes Risiko einer hypertensiven Krise.

Nicht antiarrhythmisch wirkende Arzneimittel, die Torsade de pointes induzieren können:
Astemizol, Erythromycin i.v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin. Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen. Beim Vorliegen einer Hypokaliämie sind Arzneimittel einzusetzen, die keine Torsade de pointes hervorrufen können.

Nur mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen
Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko steigen und erhöhtes Risiko einer Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Einnahme mit anderen antihypertensiven Wirkstoffen oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin II Antagonisten (z.B. Losartan): Bei Patienten mit bestehender Natriumdepletion (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): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit.

Antiarrhythmika, die Torsade de pointes hervorrufen können: Klasse IA Arzneimittel (z.B. Chinidin, Disopyramid), Amiodaron, Sotalol. Eine Hypokalämie ist zu vermeiden und wenn notwendig zu korrigieren. Das QT-Intervall ist zu überwachen. Im Falle von Torsade de pointes dürfen keine Antiarrhythmika gegeben werden (elektrischer Schrittmacher).

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

Topisch angewendete Betablocker, einschließlich der in Augentropfen enthaltenen, können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Eine Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko. Eine Fortsetzung der Betablockade reduziert das Risiko für Arrhythmien während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Narkosearzt sollte über die Behandlung des Patienten mit Betablockern (z.B. Bisoprolol) informiert werden (siehe Abscnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, Senkung der Herzfrequenz. Bei unter Behandlung mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorthiazid auftretender Hypokalämie und/oder Hypomagnesämie kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit auf Herzglykoside aufweisen, was zu einer Verstärkung ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen führen kann.

Prostaglandin-Synthetase-Hemmer: Verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei hochdosierter Anwendung von Salicylaten kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das ZNS verstärkt sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID): Verminderte blutdrucksenkende Wirkung.

Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) zu akutem Nierenversagen führen.

Beta-Sympathomimetika: Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika: Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Arzneimittel führen. Zur 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. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Gleichzeitige Gabe von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid mit Glucocortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxanzien kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.

Methyldopa: Es sind in Einzelfällen Hämolysen durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid beschrieben worden.

Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Therapie mit Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorthiazid abgeschwächt werden.

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

Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine: Verstärkter blutdrucksenkender Effekt.

Rifampicin: Geringfügige Verkürzung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglicherweise durch Induktion arzneimittelabbauender Enzyme in der Leber. Eine Dosisanpassung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ kann durch Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid verstärkt bzw. verlängert werden.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): es ist eine erhöhte Knochenmarktoxizität zu erwarten.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzien (die antithrombotische Wirkung kann durch Thiazide vermindert werden) und Probenecid (verminderte Diurese).

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten
Mefloquin: Erhöhtes Bradykardie-Risiko.

Corticosteroide: verminderter antihypertensiver Effekt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bisoprolol in der Schwangerschaft, vor allem im ersten Trimester, vor. Tierexperimentelle Studien zeigen für Bisoprolol keine teratogenen Effekte. Betablocker wie

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

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. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der feto-plazentaren 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 essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit
Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Bis jetzt ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch sezerniert wird. Daher darf dieses Arzneimittel nicht während der Stillzeit angewendet werden. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität
Es gibt keine präklinischen Daten zu Hydrochlorothiazid und Bisoprolol.
Wie bei einigen anderen Substanzen, die zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, zeigen klinische Befunde, dass Hydrochlorothiazid und Bisoprolol möglicherweise bei Männern gelegentlich Impotenz hervorrufen können.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

Jedoch kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte insbesondere zu Therapiebeginn, bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die beschriebenen Nebenwirkungen lassen sich im Allgemeinen auf die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zurückführen.

	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)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie.	Agranulozytose.	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie, Hyperurikämie, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, des weiteren Hypomagnesiämien und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie),	Appetitlosigkeit.			

	metabolische Alkalose.				
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen, Schlafstörungen.	Albträume, Halluzinationen.		
Erkrankungen des Nervensystems	Müdigkeit*,Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen*.				
Augenerkrankungen			Verminderter Tränenfluss (wichtig bei Kontaktlinsenträgern), Sehstörungen.	Konjunktivitis.	Aderhautguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen.		
Herzerkrankungen		Bradykardie, Störungen in der AV-Überleitung, Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz.			
Gefäßerkrankungen	Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten.	Orthostatische Hypotonie.			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiver Atemwegserkrankung in der Vorgeschichte.	Allergische Rhinitis.	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation.	Bauchschmerz, Pankreatitis.			
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis, Ikterus.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgew			Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz,	Betablocker können Psoriasis oder	

ebes			Flush, Ausschlag, Photosensibilitätsreaktion, Purpura, Urtikaria).	Psoriasis-artigen Ausschlag hervorrufen oder verschlechtern. Alopezie, kutaner Lupus erythematodes.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche und -krämpfe.			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung*.	Asthenie.		Brustschmerz.	
Untersuchungen	Erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel, Glucosurie.	Anstieg der Amylasen, Reversibler Anstieg von Serum-Kreatinin und Harnsäure.	Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT).		

*Diese Symptome treten besonders zu Therapiebeginn auf und sind im Allgemeinen schwach und vorübergehend (1-2 Wochen).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Spezieller Hinweis

Klinische Symptome einer Hypokaliämie sind: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesie, Lähmungserscheinungen, Apathie, Schwäche der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseinsstörungen, Koma und Veränderungen im EKG.

Die Therapie muss abgebrochen werden bei:

- therapieresistenten Störungen des Elektrolythaushalts,
- orthostatischen Kreislaufstörungen,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,

- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden,
- zentralnervösen Störungen,
- Pankreatitis,
- Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- akuter Gallenblasenentzündung,
- Auftreten einer Vaskulitis,
- Verschlechterung einer bestehenden Myopie,
- Serum-Kreatinin Konzentrationen >1,8 mg/100 ml oder Kreatinin-Clearance ≤30 mg/Minute.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Symptome
Die häufigsten zu erwartenden Symptome einer Überdosierung umfassen Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Hypoglykämie sowie Überleitungsstörungen im EKG. Das individuelle Ansprechen auf einzelne hohe Dosen von Bisoprolol variiert stark und Patienten mit Herzinsuffienz reagieren möglicherweise sehr empfindlich.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist durch die Auswirkungen eines Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes gekennzeichnet. Die häufigsten Anzeichen sind Schwindel, Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Hypotonie, Hypokaliämie.

Therapie
Wenn eine Überdosierung auftritt, wird empfohlen, die Therapie mit Bisoprololhemifumarat / Hydrochlorothiazid abzusetzen und unterstützende und symptomatische Maßnahmen einzuleiten.

Bradykardie infolge einer Überdosierung wird mit Atropin (1-2 mg intravenös), Isoprenalin oder temporär mit einem Schrittmacher behandelt. Blutdruckabfall wird durch intravenöse Flüssigkeitszufuhr und, wenn nötig, mit Vasopressoren wie Catecholaminen behandelt.

Die Behandlung von Bronchospasmen kann mit Theophyllin, Theophyllin-Derivaten oder Betamimetika erfolgen.

Liegt die Überdosierung erst kurze Zeit zurück (0-2 Stunden), wird dem Patienten Aktivkohle gegeben und eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck, Elektrolyt- und Glukosehaushalt sind zu überwachen. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Bisoprolol nicht nennenswert gesteigert werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Effizienz der Hämodialyse zur Elimination Hydrochlorothiazid vor.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv und Thiazide
ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol
Bisoprolol ist ein Betablocker der in Bezug auf Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist hoch beta-1-selektiv (“kardioselektiv”) ohne eigene sympathomimetische Wirkung (ISA) und ohne eine klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung. Durch die Blockade kardialer Beta-Rezeptoren senkt Bisoprolol die Reaktion auf die sympatho-adrenerge Aktivität. Herzfrequenz und Kontraktilität werden gesenkt und damit der Sauerstoffverbrauch des Herzens reduziert.

Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, welches primär die Elektrolytausscheidung erhöht und sekundär durch osmotisch gebundenes Wasser den Harnfluss steigert.

Der Natriumtransport vom Nierentubulus in das Blut ist gehemmt, was eine Natriumrückresorption verhindert. Diese natriuretische Wirkung geht mit einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung einher.

Hydrochlorothiazid hemmt vornehmlich die Natriumresorption im distalen Tubulus, sodass maximal ca. 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden kann. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Hydrochlorothiazid bewirkt ebenso eine Steigerung der Kaliumausscheidung, die bestimmt ist durch die Kaliumsekretion in den distalen Tubulus und den Sammelleiter (gesteigerter Austausch zwischen Kalium- und Natriumionen). Die saluretische oder diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid wird nicht wesentlich durch eine Azidose oder Alkalose beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate ist anfänglich geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid ist die Calcium-Ausscheidung über die Nieren herabgesetzt, was eine Hyperkalzämie zur Folge haben kann.

Hydrochlorothiazid vermindert den peripheren Widerstand durch seine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearence ≤30 ml/ min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensitiblem Diabetes insipidus hat Hydrochlorothiazid eine antidiuretische Wirkung.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCTZ) und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol aus den Filmtabletten beträgt circa 90%. Bisoprolol wird nahezu vollständig (>90%) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr geringen *First-pass*-Effekt in der Leber (<10%) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88%. Bisoprolol kann auf nüchternen Magen oder mit dem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 30%. Pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z.B. alpha-1-Glycoproteine, haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bisoprolol. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1-3 Stunden nach Anwendung erreicht. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol nur eine niedrige Plasmaproteinbindung und ein Verteilungsvolumen von 226 ± 11 l (x ± SEM) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: Die Hälfte der angewendeten Bisoprololdosis wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die renal ausgeschieden werden. Die andere Hälfte wird als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden.

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-12 Stunden. Die c_{max}- und AUC-Werte von Bisoprolol im *Steady State* sind in der fixen Kombination mit Hydrochlorothiazid und im Monopräparat bioäquivalent.

Hydrochlorothiazid
Nach der oralen Gabe wird Hydrochlorothiazid zu ca. 80% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71±15%. Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%.
Das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5-1,1 l/kg.

Bei gesunden Menschen wird Hydrochlorthiazid zu über 95% unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 9-13 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2-5 Stunden gemessen. Diese Zeitspanne erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.
Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 1-2 Stunden ein und hält dosisabhängig für 10-12 Stunden an. Die blutdrucksenkende Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Die üblichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität, Karzinogenität) ergaben keinerlei Anzeichen dafür, dass Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid schädlich für den Menschen sein könnten.

Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternale- (herabgesetzte Futteraufnahme und verringerte Zunahme des Körpergewichts) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, niedrigeres Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Säugezeit). Bisoprolol und Hydrochlorothiazid erwiesen sich jedoch nicht als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten wurde keine erhöhte Toxizität beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern:
Calciumhydrogenphosphat
Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat (Ph. Eur)
Hochdisperses Siliciumdioxid
vorverkleisterte Stärke (Mais)

Tablettenüberzug:
Dimeticon 350 cSt
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren.
Nicht über +30ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PE/PVDC/Al-Blisterpackung

Originalpackung mit 30, 50, 98 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

55066.00.00
55066.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. August 2007

10. Stand der Information

November 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig