FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bis-Prenessa 5 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (entsprechend 4,24 mg Bisoprolol) und 10 mg Perindopril-Arginin (entsprechend 6,790 mg Perindopril).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 108,62 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite der Tablette. Auf einer Seite der Bruchkerbe ist die Tablette mit B und auf der anderen Seite mit 3 gekennzeichnet. Abmessungen der Tablette: ca. 12 mm × 6 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bis-Prenessa wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung von Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit (bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese) bei Erwachsenen, die mit der gleichzeitigen Gabe von Bisoprolol und Perindopril in derselben Dosierung hinreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung ist eine Tablette einmal täglich.
Patienten müssen mindestens 4 Wochen lang mit Bisoprolol und Perindopril in derselben Dosierung stabilisiert werden. Die Fixkombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet.

Bei Patienten, die mit 2,5 mg Bisoprolol und 5 mg Perindopril eingestellt sind: eine halbe 5 mg/10 mg Tablette einmal täglich.

Falls eine Änderung der Dosierung notwendig ist, hat dies mit den Einzelkomponenten zu erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die empfohlene Dosis von Bis-Prenessa 5 mg/10 mg, abhängig von der Kreatinin Clearance, auf Grundlage der Angaben in der unten angeführten Tabelle 1 zu wählen:

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin Clearance (ml/min)	**Empfohlene tägliche Dosis**
$Cl_{CR} \geq 60$	Eine Tablette Bis-Prenessa 5 mg/10 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Nicht geeignet. Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelkomponenten ist empfohlen
$Cl_{CR} < 60$	Nicht geeignet. Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelkomponenten ist empfohlen

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten
Ältere Patienten können mit Bis-Prenessa abhängig von der Nierenfunktion behandelt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bis-Prenessa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen

Art der Anwendung
Bis-Prenessa ist als Einzeldosis einmal täglich am Morgen vor einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. inotrope Therapie erfordert.
- Kardiogener Schock.
- AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom).
- Sinuatrialer Block.
- Symptomatische Bradykardie.
- Symptomatische Hypotonie.
- Schweres Bronchialasthma oder schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung.
- Schwere Stadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder schwere Stadien des Raynaud-Syndroms.
- Unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).
- Metabolische Azidose.
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorangegangener ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Bis-Prenessa mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Bis-Prenessa darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5).

- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit den Monokomponenten sind auf Bis-Prenessa anwendbar.

Hypotonie
ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z. B. durch Diuretika-Therapie, Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen oder solchen mit schwerer, reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, beobachtet. Dies trifft am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz in schweren Stadien zu, die auch aus der Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion ersichtlich ist. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie ist die Initialdosis und Dosisanpassung engmaschig zu überwachen. Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) verabreicht werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung, die problemlos wieder aufgenommen werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenexpansion wieder erhöht hat.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die normo- oder hypoton sind, kann es zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks unter Perindopril kommen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie, sollte eine Dosisreduktion oder die stufenweise Beendigung der Behandlung unter Verwendung der Einzelkomponenten notwendig sein.

Überempfindlichkeit/Angioödem
Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern - einschließlich Perindopril - behandelt wurden, sind selten Angioödeme des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder Larynx beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann während des gesamten Therapieverlaufs auftreten. In solchen Fällen muss Bis-Prenessa sofort abgesetzt und eine Behandlung mit Beta-Blockern fortgesetzt werden. Der Patient muss bis zum vollständigen Abklingen der Symptome sorgfältig überwacht werden. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, besserte sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung, wenngleich Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich waren.

Ein Angioödem in Verbindung mit einem Larynxödem kann lebensbedrohlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es müssen sofort entsprechende Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann die Anwendung von Adrenalin und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung einschließen. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Für Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer ACE-Hemmertherapie in Verbindung stand, dürfte ein erhöhtes Risiko für das neuerliche Auftreten eines Angioödems bei Behandlung mit einem ACE-Hemmer bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, welche mit ACE-Hemmern behandelt wurden, sind in seltenen Fällen intestinale Angioödeme beobachtet worden. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen gab es kein früheres Gesichtsangioödem und die C-

1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Methoden wie Unterleibs CT, eines Ultraschalls oder chirurgisch diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme gehören in die Differenzialdiagnose bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Unterleibsschmerzen auftreten, miteinbezogen.

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist auf Grund des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsarten darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Neprilysin-Hemmern (Neutrale Endopeptidase, NEP) (z. B. Racecadotril), mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Beeinträchtigung der Atmung) führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn bei einem Patienten, der bereits einen ACE-Hemmer einnimmt, eine Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) eingeleitet wird.

Leberinsuffizienz
Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmern eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und eine entsprechende Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Unterschiede
ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Wie auch bei anderen ACE-Hemmern besteht die Möglichkeit, dass Perindopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten
Das Auftreten von Husten wurde bei Anwendung von ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens ist ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht zu ziehen.

Hyperkaliämie
Ein Anstieg des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, sowie zwischenzeitlichen Vorkommnissen, insbesondere Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Anwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmittel; es sind auch jene Patienten betroffen, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z. B. Heparin, Co-Trimoxazol – auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteronantagonisten oder Angiotensinrezeptorantagonisten. Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Arrhythmien verursachen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung der oben

genannten Arzneimittel unbedingt notwendig ist, müssen diese mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Kalium-Blutspiegels angewendet werden (siehe Abschnitt°4.5).

Kombination mit Lithium
Eine Kombination von Lithium und Perindopril ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen
Eine Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen ist generell nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden n.

Kombination mit Calcium-Antagonisten, Klasse I-Antiarrhythmika und zentral wirkenden Antihypertensiva
Die Kombination von Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und Diltiazem-Typ, Klasse I-Antiarrhythmika und zentral wirkenden Antihypertensiva mit Bisoprolol ist generell nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsabbruch
Besonders bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, sollte ein abruptes Absetzen von Beta-Blockern vermieden werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Herzleidens führen könnte. Die Dosierung sollte unter Verwendung der Einzelkomponenten schrittweise reduziert werden, vorzugsweise über einen Zeitraum von 2 Wochen und gleichzeitigem Beginn einer Ersatztherapie.

Bradykardie
Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz in Ruhe unter 50 bis 55 bpm fallen und der Patient Symptome einer Bradykardie zeigt, muss die Bis-Prenessa Dosis unter Verwendung der einzelnen Komponenten mit einer angemessenen Dosis von Bisoprolol reduziert werden.

AV-Block I. Grad
Aufgrund der negativen dromotropen Wirkung, sollten Beta-Blocker bei Patienten mit einem erstgradigen AV-Block mit Vorsicht angewendet werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose / hypertrophe Myokardopathie
Wie andere ACE-Hemmer, darf Perindopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, wie eine Aortenstenose oder hypertrophe Myokardopathie, nur mit Vorsicht gegeben werden.

Prinzmetal-Angina
Es wurden Fälle von koronarem Vasospasmus beobachtet. Trotz seiner hohen beta1-Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.

Nierenfunktionsstörung
Bei einer Nierenfunktionsstörung muss die tägliche Dosis von Bis-Prenessa entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Routinekontrolle der Kalium- und Kreatininwerte ist bei diesen Patienten Teil der normalen ärztlichen Praxis (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann ein, durch den Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern ausgelöster, Blutdruckabfall zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Eine akute, für gewöhnlich reversible, Niereninsuffizienz wurde in solchen Fällen beobachtet.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie einer Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Blutharnstoff- und Serumkreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten der oben genannten Symptome sein kann, sind diese abzusetzen und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen zu überwachen.

Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem meist leichten und vorübergehenden Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Perindopril kann nötig werden.

Renovaskuläre Hypertonie
Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose einer Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein verstärkender Faktor sein. Der Verlust der Nierenfunktion könnte auch bei Patienten mit einseitiger Stenose der Nierenarterie eine nur geringfügige Änderung des Kreatinins im Serum bewirken.

Nierentransplantation
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Perindopril Arginin bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.

Haemodialyse Patienten
Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche eine Dialyse mit High-Flux Membranen erhielten und welche begleitend mit ACE Hemmern behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch anderer Typen von Dialyse Membranen oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen während der LDL-Apherese
Selten traten bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend vor jeder Apherese abgesetzt wurde.

Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung
Bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie traten während einer Desensibilisierungsbehandlung (z. B. mit Hymenoptera-Gift) anaphylaktische Reaktionen auf. Bei denselben Patienten wurden diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer vermieden, traten aber bei versehentlicher erneuter Einnahme wieder auf.

Wie auch bei anderen Beta-Blockern kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie
Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere Komplikationsfaktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss mit extremer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid beziehungsweise einer Kombination dieser Problemfaktoren, insbesondere bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infekte, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenwerte angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jedes Zeichen einer Infektion zu melden (z. B.: rauer Hals, Fieber).

Bronchospasmus (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen)
Bei Bronchialasthma oder anderen chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma, die Beta-Blocker anwenden, eintreten und daher muss gegebenenfalls die Dosis des Beta2-Stimulans erhöht werden.

Diabetiker
Bis-Prenessa muss bei Patienten mit Diabetes mellitus, deren Blutzuckerwerte stark schwanken, mit Vorsicht angewendet werden.
Symptome einer Hypoglykämie können maskiert sein.

Strenges Fasten
Bei Patienten unter strengem Fasten ist Vorsicht geboten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Eine Verschlimmerung der Symptome unter Beta-Blockern ist möglich, besonders zu Beginn der Therapie.

Anästhesie
Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Beta-Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialer Ischämie während der Narkoseeinleitung und Intubation sowie der postoperativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine Erhaltungstherapie mit Beta-Blockern perioperativ fortzusetzen. Der Anästhesist muss über die Beta-Blockade unterrichtet sein, da es aufgrund der potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Dämpfung der Reflextachykardie und einem verminderten Reflexmechanismus zur Kompensation von Blutverlust kommen kann. Falls das Absetzen der Beta-Blocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies allmählich erfolgen und etwa 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Perindopril die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung ist daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abzusetzen. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

Psoriasis
Patienten mit Psoriasis (manifest oder in der Anamnese) sollten Beta-Blocker nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

Phäochromozytom

Bei Patienten mit bestätigtem oder bei Verdacht eines Phäochromozytoms darf Bisoprolol nur in Kombination mit einem Alpha-Rezeptor-Blocker angewendet werden.

Thyreotoxikose
Die Symptome einer Thyreotoxikose können unter Behandlung mit Bisoprolol maskiert sein.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus reagieren im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva, die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Daher wird die Verwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Herzinsuffiziente Patienten
Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:
- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I),
- schwer beeinträchtigte Nierenfunktion,
- schwer beeinträchtigte Leberfunktion,
- restriktive Kardiomyopathie,
- kongenitale Herzerkrankung,
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen,
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate.

Dopinghinweis
Die Anwendung des Arzneimittels Bis-Prenessa kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen zwischen Bisoprolol und Perindopril festgestellt. Nur für die Einzelsubstanzen bekannte Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind unten angeführt.

Medikamente, die das Risiko eines Angioödems erhöhen
Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit der Kombination Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Eine Behandlung mit Perindopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren
Obwohl der Kaliämiewert im Allgemeinen innerhalb der normalen Grenzen bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Bis-Prenessa behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Gewisse Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Auftreten von Hyperkaliämien verstärken: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amiloride), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (ARA II), nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID), Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolismus, Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermassen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Die Kombination dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie. Daher wird die Kombination von Bis-Prenessa mit den oben genannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht erfolgen und von einer häufigen Überwachung des Blutkaliumspiegels begleitet werden.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

Aliskiren
Die gleichzeitige Therapie mit Bis-Prenessa und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion wegen des Risikos für das Auftreten einer Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität kontraindiziert.

Extrakorporale Behandlungen
Extrakorporale Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Flächen führen, wie zum Beispiel Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit geringer Dichte mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Nicht empfohlene Kombinationen

Im Zusammenhang mit Bisoprolol

Zentral wirksame Antihypertensiva wie etwa Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin)
Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Herabsetzung des zentralen Sympathikotonus führen (Reduzierung der Herzfrequenz und des Auswurfvolumens,, Vasodilatation). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor ausschleichender Beta-Blocker Therapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon)
Die Wirkung auf die artio-ventrikuläre Überleitungszeit sowie die negativ inotrope Wirkung können verstärkt sein.

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Maße vom Diltiazem-Typ
Negativer Effekt auf Kontraktilität und AV-Überleitung. Die intravenöse Anwendung von Verapamil bei Patienten, die Beta-Blocker erhalten, kann zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Block führen.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Aliskiren
Für Patienten, außer Patienten die unter Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion leiden, ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) verbunden ist, im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffes.
Eine duale Blockade (z. B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) ist auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks zu beschränken.

Estramustin
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z. B. eines angioneurotischen Ödems (Angioödem).

Kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren, Amilorid,…), Kalium(-salze)
Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), insbesondere in Verbindung mit einer Nierenfunktionsstörung (additive hyperkaliämische Effekte).
Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, muss diese mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Serum-Kaliumspiegels erfolgen. Bezüglich der gleichzeitigen Verwendung von Spironoloacton bei Herzinsuffizienz siehe unten.

Lithium
Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurden reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, ist der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

<u>Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind</u>

Im Zusammenhang mit Bisoprolol und Perindopril

Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Substanzen
Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Substanzen) eine gesteigerte Blutzuckersenkung, mit dem Risiko einer Hypoglykämie, verursachen kann. Dieses Phänomen schien während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.
Die gleichzeitige Gabe von Bisoprolol und Insulin oder anderen Antidiabetika kann eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung haben.
Die Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren kann Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (inkl. Acetylsalicylsäure n ≥ 3 g/Tag)
Wenn Bis-Prenessa gleichzeitig mit NSAR (wie z. B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosis, COX-2 Hemmern und nicht-selektiven NSAR) verabreicht wird, kann eine Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Perindopril und Bisoprolol auftreten.

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschliesslich eines akuten Nierenversagens, erhöhen und zu einem Anstieg des Kalium-Blutspiegels führen, vor allem bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. Diese Kombination sollte insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die

Patienten müssen adäquat hydriert werden und eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Behandlung und danach periodisch veranlasst werden.

Antihypertensiva und Vasodilatoren
Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva, Vasodilatoren (wie z. B. Nitroglycerin, andere Nitrate oder andere Vasodilatoren) oder anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann die hypotensive Wirkung von Bisoprolol und Perindopril verstärken.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika
Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen.
Die gleichzeitige Anwendung von Anästhetika mit Bisoprolol kann zu einer Abschwächung einer Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonie-Risiko führen.

Sympathomimetika
Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Sympathomimetika welche beta- und alpha-adrenerge Rezeptoren erregen (z. B. Norepinephrin, Epinephrin): Eine Kombination mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenozeptor-vermittelte gefäßverengende Wirkung dieser Substanzen aktivieren/demaskieren, was zu einer Blutdrucksteigerung und Verstärkung der der Schaufensterkrankheit (Claudicatio intermittens) führen kann. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiven Beta-Blockern auf.
Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Im Zusammenhang mit Bisoprolol

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie z. B. Felodipin und Amlodipin
Eine gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen, und ein erhöhtes Risiko einer weiteren Abnahme der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron)
Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt sein.

Parasympathomimetika
Eine gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

Topische Beta-Blocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung)
Eine gleichzeitige Anwendung kann den systemischen Effekt von Bisoprolol verstärken.

Digitalisglykoside
Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Baclofen
Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.

Nicht-kaliumsparende Diuretika
Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, besonders solche mit Hypovolämie und/oder Salz- und Wassermangel, können nach Behandlungsbeginn mit einem ACE-Hemmer einen starken Abfall des Blutdrucks erfahren. Der hypotensive Effekt kann reduziert werden durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzeinnahme, bevor die Behandlung mit Perindopril in niedrigen, schrittweise gesteigerten Dosen eingeleitet wird.

Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie eine Hypovolämie und/oder einen Elektrolyt- und Wasserverlust verursacht haben kann, muss das Diuretikum vor dem Einsatz eines ACE-Hemmers abgesetzt werden; in diesem Fall kann anschließend entweder die diuretische Behandlung mit einem nicht-kaliumsparenden Diuretikum wiederaufgenommen werden oder die ACE-Hemmer Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.
Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden.
In jedem Fall muss die Nierenfunktion (Kreatinin-Blutspiegel) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)
Bei Kombination von Eplerenon oder Spironolacton in einer Dosierung von 12,5 mg bis 50 mg täglich und niedrig dosierten ACE-Hemmern:
Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV mit einer Auswurffraktion von < 40% und vorangegangener Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Schleifendiuretikum besteht das Risiko für eine potenziell tödliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.
Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden.
Eine strenge Überwachung der Kalium- und Kreatinin-Blutspiegel wird empfohlen, im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich, danach monatlich

Kombinationen, bei denen gewisse Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Im Zusammenhang mit Bisoprolol

Mefloquin
Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Monoaminooxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer)
Gesteigerte hypotensive Wirkung von Beta-Blockern, jedoch auch ein Risiko für hypertensive Krisen.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Gold
Nitritoide Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Aufgrund der verfügbaren Daten über die Einzelsubstanzen, wird Bis-Prenessa im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Bisoprolol
Bisoprolol hat pharmakologische Effekte, die schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben können (Reduzierung der plazentalen Perfusion, das mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abort oder Frühgeburt einhergeht und unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können im Fötus und Neugeborenen auftreten).Wenn die Behandlung mit einem beta-adrenergen Rezeptorblocker unumgänglich ist, sind beta-1-selektive adrenerge Rezeptorblocker zu bevorzugen.
Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn dies als unbedingt erforderlich angesehen wird. Wenn eine Therapie mit Bisoprolol als erforderlich angesehen wird, müssen die

uteroplazentare Durchblutung und das fetale Wachstum kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fötus müssen Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss engmaschig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

Perindopril
Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.
Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit
Bis-Prenessa wird während der Stillzeit nicht empfohlen.
Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die menschliche Muttermilch übertritt. Es wird daher empfohlen, während der Anwendung von Bisoprolol nicht zu stillen.
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Bis-Prenessa in der Stillzeit vorliegen, wird Bis-Prenessa nicht empfohlen. 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 liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Bis-Prenessa vor.

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

Bis-Prenessa hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können bei bestimmten Patienten im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei einer Medikationsänderung sowie in Verbindung mit Alkohol.
Demzufolge kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Bisoprolol schließen ein: Kopfschmerzen, Benommenheit, Verschlechterung von Herzinsuffizienz, Hypotonie, Kältegefühl in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Asthenie und Ermüdung.
Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen mit Perindopril schließen ein: Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Paraesthesien, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Muskelkrämpfe, und Asthenie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder aus Post-Marketing Daten mit Bisoprolol und Perindopril, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**	
		Bisoprolol	**Perindopril**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	-	Gelegentlich*
	Panzytopenie	-	Sehr selten
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Leukopenie	-	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G6PD-Mangel	-	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Sekretion antidiuretischen Hormons (SIADH).	-	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	-	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, reversible nach Absetzen	-	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	-	Gelegentlich*
Psychische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	-	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Albträume, Halluzinationen	Selten	-
	Verwirrtheit	-	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen**	Häufig	Häufig
	Schwindelgefühl**	Häufig	Häufig
	Vertigo	-	Häufig
	Geschmacksstörungen	-	Häufig
	Parästhesie	-	Häufig
	Somnolenz	-	Gelegentlich*
	Synkope	Selten	Gelegentlich*
Augenerkrankungen	Sehstörungen	-	Häufig
	Verminderter Tränenfluss (bei Kontaktlinsenträgern zu berücksichtigen)	Selten	-
	Konjunktivitis	Sehr selten	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	-	Häufig
	Hörstörungen	Selten	-
Herzerkrankungen	Palpitationen	-	Gelegentlich*
	Tachykardie	-	Gelegentlich*
	Bradykardie	Sehr häufig	-
	Verstärkung einer Herzinsuffizienz	Häufig	-
	AV-Erregungsleitungsstörungen	Gelegentlich	-
	Arrythmien	-	Sehr selten

	Angina pectoris	-	Sehr selten
	Myokardinfarkt als mögliche Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und Folgeerscheinungen einer Hypotonie	Häufig	Häufig
	Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten	Häufig	-
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	-
	Vaskulitis	-	Gelegentlich*
	Flush	-	Selten*
	Schlaganfall als mögliche Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Raynaud-Syndrom	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	-	Häufig
	Dyspnoe	-	Häufig
	Bronchospasmen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Eosinophile Pneumonie	-	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen	Häufig	Häufig
	Verstopfung	Häufig	Häufig
	Diarrhoe	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	-	Häufig
	Mundtrockenheit -	-	Gelegentlich
	Pankreatitis	-	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	-	Häufig
	Pruritus	-	Häufig
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, der Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich
	Urtikaria	-	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	-	Gelegentlich*
	Pemphigoid	-	Gelegentlich*
	Hyperhidrose	-	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem)	Selten	-
	Psoriasis Verschlimmerung	-	Selten*
	Erythema multiforme	-	Sehr selten
	Alopezie	Sehr häufig	-
	Beta-Blocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen	Sehr häufig	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
	Muskelschwäche	Gelegentlich	-
	Arthralgie	-	Gelegentlich*
	Myalgie	-	Gelegentlich*
	Niereninsuffizienz	-	Gelegentlich

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen	-	Selten
	Anurie/Oligurie	-	Selten*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Selten	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Häufig
	Müdigkeit	Häufig	-
	Thoraxschmerzen	-	Gelegentlich*
	Unwohlsein	-	Gelegentlich*
	periphere Ödeme	-	Gelegentlich*
	Fieber	-	Gelegentlich*
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	-	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	-	Gelegentlich*
	Leberenzymwerte erhöht	Selten	Selten
	Bilirubin im Blut erhöht	-	Selten
	Erhöhte Triglyzeride	Selten	-
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	-	Gelegentlich*

* *Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.*
** *Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Diese sind generell schwach und verschwinden innerhalb von 1-2 Wochen.*

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

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Bis-Prenessa beim Menschen.

Bisoprolol

Symptome
Generell sind die am häufigsten zu erwartenden Anzeichen einer Beta-Blocker-Überdosierung Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden nur wenige Fälle von Überdosierungen (maximal 2 000 mg) mit Bisoprolol bei an Hypertonie und/oder koronarer Herzerkrankungen leidenden Patienten, die Bradykardie und/oder Hypotonie aufwiesen, berichtet; alle Patienten erholten sich.
Große interindividuelle Schwankungen bestehen bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Bisoprolol-Einzeldosis, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich besonders empfindlich reagieren.

Behandlung
Bei einer Überdosierung muss die Behandlung mit Bisoprolol beendet werden und eine unterstützende und symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Entsprechend den zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol und den Empfehlungen für andere Beta-Blocker sind die folgenden allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, soweit klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann ein transvenöser Herzschrittmacher notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeiten und Vasokonstriktoren. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und mit Isoprenalin-Infusionen oder durch Legen eines transvenösen Herzschrittmachers zu behandeln.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, inotrop wirkenden Substanzen und Vasodilatoren.

Bronchospasmus: Gabe von Bronchodilatatoren wie z. B. Isoprenalin, Beta-2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

Perindopril

Symptome:
Es sind limitierte Daten zur Überdosierung beim Menschen verfügbar. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, zählen Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst, und Husten.

Behandlung:
Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung. Bei auftretender Hypotonie ist der Patient in Schocklage zu bringen. Sofern verfügbar, kann eine Behandlung mit Angiotensin II Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen auch in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte- und Kreatinin-Konzentrationen sind kontinuierlich zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer, andere Kombinationen, ATC-Code: C09BX02.

Wirkmechanismus

Bisoprolol
Bisoprolol ist ein hochselektiver ß1-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den ß2-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den ß2-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der ß2-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die ß1-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Perindopril
Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzyme - ACE). Das Konversionsenzym, oder Kininase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II, als auch den

Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid umwandelt. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasma-Reninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit auch zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z. B. Husten) verantwortlich ist.
Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten zeigen in vitro keine Hemmung der ACE-Aktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bisoprolol

Bisoprolol hat keine signifikante negativ inotrope Wirkung.
Die maximale Wirkung von Bisoprolol tritt 3-4 Stunden nach Verabreichung ein. Aufgrund der Plasmahalbwertszeit von 10–12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden erzielt.
Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.
Bei akuter Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz setzt Bisoprolol Herzfrequenz und Schlagvolumen herab und vermindert so das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei längerfristiger Anwendung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Gefäßwiderstand ab. Unter anderem wird die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Wirkungsmechanismus für die antihypertensive Wirkung der β-Rezeptorenblocker diskutiert. Bisoprolol reduziert die sympathoadrenerge Antwort durch eine Blockade der kardialen beta-adrenergen Rezeptoren. Dies verursacht eine Verlangsamung des Herzschlags und eine Verringerung der Kontraktilität und führt somit zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch, welcher bei Angina pectoris mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit den erwünschten Effekt darstellt.

Perindopril

Hypertonie
Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet. Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.
In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bisoprolol
In die CIBIS II-Studie wurden 2 647 Patienten eingeschlossen. 83% (n=2 202) wurden der NYHA-Klasse III und 17% (n=445) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische Herzinsuffizienz (EF ≤ 35%, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit betrug 17,3% in der Placebo-Gruppe und 11,8% in der Bisoprolol-Gruppe (relative Reduktion um 34%). Eine Senkung der plötzlichen Todesfälle (3,6% vs. 6,3%, relative Reduktion um 44%) und eine Abnahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz (12% vs. 17,6%, relative Reduktion um 36%) wurden beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Status der Patienten (gem. NYHA-Klassifizierung). Aufgrund Bradykardie (0,53%), Hypotonie (0,23%) oder akuter Dekompensation (4,97%) wurden zu Beginn der Bisoprolol-Therapie und während der Titrationsphase Patienten stationär eingewiesen. Dies war in der Bisoprolol-Gruppe jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe (0%, 0,3% bzw. 6,74%). Während der gesamten Studiendauer erlitten

20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen tödlichen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender Behinderung.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1 010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 35% untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer initialen Phase mit Bisoprolol oder Enalapril über 6 Monate wurden die Patienten über 6 bis 24 Monate mit der Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt.

In der initialen 6-monatigen Behandlung mit Bisoprolol gab es einen Trend für eine größere Häufigkeit bei der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die Nicht-Unterlegenheit der initialen Bisoprolol-Therapie vs. der initialen Enalapril-Therapie konnte in der Per-Protocol Analyse nicht gezeigt werden. Trotzdem waren beide Strategien zur Einleitung der CHI-Behandlung mit einer ähnlichen Rate für die Kombination aus Tod und Krankenhauseinweisung assoziiert (Per-Protocol Population: 32,4% bei initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1% bei initialer Enalapril-Therapie.). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

Perindopril

Hypertonie
Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet. Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.
In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.
Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.
Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.
Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.
Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.
Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.
Eine zusätzliche Therapie mit einem Thiaziddiuretikum verursacht einen additiven Synergismus. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko einer durch die Diuretikatherapie induzierten Hypokaliämie.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit
Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren
12 218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6 110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril Arginin) oder 6 108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine vorangegangene Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Beta-Blockern.
Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt um 1,9% (relative Risikoreduktion von 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisation in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2% entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p < 0,001) im primären Endpunkt verglichen mit Placebo zu beobachten.
In einer Patienten-Untergruppe der EUROPA Studie, definiert in einer Post-Hoc Analyse, die mit Beta-Blocker behandelt wurde, zeigte die Gabe von Perindopril und Beta-Blocker (n=3 789) eine signifikante absolute Reduktion von 2,2% (relative Risikoreduktion von 24%, 95%CI [9,5; 36,4]) im Vergleich zu der Gabe von Beta-Blockern ohne Perindopril (n=3 745) bei der Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS); Daten klinischer Studien
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten zu Bis-Prenessa bei Kindern vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bis-Prenessa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Hypertonie, ischämischen koronaren Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Bisoprolol und Perindopril aus Bis-Prenessa, unterscheidet sich nicht signifikant zu Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Bisoprolol und Perindopril bei separater Einnahme in der Monotherapie.

Bisoprolol

Resorption
Bisoprolol wird nahezu vollständig (> 90%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und, aufgrund des geringen hepatischen First-Pass-Effekts (etwa 10%), resultiert eine Bioverfügbarkeit von etwa 90% bei oraler Anwendung.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%.

Biotransformation und Elimination
Bisoprolol wird vom Körper auf zwei Wegen ausgeschieden: 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50% werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Gesamt-Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Bei einer Plasmahalbwertszeit von 10–12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe erzielt.

Besondere Patientengruppen
Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.
Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere erfolgt, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht in Studien untersucht. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration unter Steady-State-Bedingungen 64±21 ng/ml und die Halbwertszeit 17±5 Stunden.

Perindopril

Resorption
Perindopril wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, liegt bei 20%, ist jedoch konzentrationsabhängig.

Biotransformation
Perindopril ist eine Prodrug. 27% der eingenommenen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metabolite, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.
Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, ist Perindopril Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen einzunehmen.

Elimination
Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein Steady-State erreicht.

Linearität/Nicht-Linearität
Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und Plasmaexposition nachgewiesen.

Besondere Patientengruppen
Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), ist erstrebenswert.
Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.
Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol
Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität oder Kanzerogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.
In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Bisoprolol keine Wirkung auf die Fertilität oder andere allgemeine Ergebnisse der Reproduktion.
Wie andere Beta-Blocker auch, verursachte Bisoprolol in hoher Dosierung maternale (herabgesetzte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen

Perindopril
In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.
Mutagenität wurde weder bei *in vitro*- noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.
Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität.
Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet.
Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.
In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA]):
Bis-Prenessa enthält bekannte Wirkstoffe, Bisoprolol und Perindopril. Bis-Prenessa wird zum direkten Ersatz der einzelnen Dosen von Bisoprolol und Perindopril verordnet, wodurch es zu keiner Erhöhung der Umweltexposition kommt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern - Intragranular
Calciumchlorid-Hexahydrat
Natriumcarbonat
Mikrokristalline Cellulose

Tablettenkern - Extragranular
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Beschichtungsmischung (Polydextrose, Calciumcarbonat, Hypromellose, Talkum, mittelkettige Triglyceride)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Alu/PE+Trockenmittel-Alu/PE-Folie): 10, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten in einer Faltschachtel.
Kalenderblisterpackung (OPA/Alu/PE+Trockenmittel-Alu/PE-Folie): 7, 28, 56 und 98 Tabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

Mitvertreiber:

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7019154.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2026

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig