Bisoprolol comp “ratiopharm”-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält:
5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 4,24 mg Bisoprolol) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Lilafarbige, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchrille und Prägung “B-H” und “5-12” auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.
Die fixe Dosiskombination ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht adäquat kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Einmal täglich eine Filmtablette.
Die fixe Dosiskombination (5 mg Bisoprololhemifumarat/ 12,5 mg Hydrochlorothiazid) kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 5 mg Bisoprololfumarat oder 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht adäquat kontrolliert wird, angewendet werden.
Eine individuelle Dosistitration der einzelnen Komponenten wird empfohlen.
Falls klinisch angebracht, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Erwägung gezogen werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist üblicherweise nicht erforderlich. Es wird empfohlen mit der niedrigsten Dosis zu beginnen.

Niereninsuffizienz

Bei leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung des Hydrochlorothiazid-Bestandteils von Bisoprololhemifumarat/Hydrochlorothiazid vermindert; daher soll evtl. einer niedrigeren Dosis der Vorzug gegeben werden.
Bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min und/oder Serumkreatinin >1,8 mg/100 ml) und der Leberfunktion darf Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Da bezüglich der Anwendung von Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid im Kindesalter keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, kann die Anwendung des Präparates bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind im Ganzen mit etwas Flüssigkeit zum Frühstück zu schlucken.
Nach Langzeitanwendung – insbesondere bei ischämischen Herzerkrankungen – soll Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid ausschleichend abgesetzt werden (Dosishalbierung über 7 bis 10 Tage), da ein plötzlicher Entzug zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit
- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akuter Herzinsuffizienz oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, bei der eine intravenöse Therapie mit inotropen Substanzen erforderlich ist
- Kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom
- Sinuatrialem Block
- Symptomatischer Bradykardie (unter 60 Schläge/min) vor Behandlungsbeginn
- Schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- Unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Hochgradiger Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatininclearance <30 ml/min und/oder Serumkreatinin >1,8 mg/100 ml)
- Akuter Glomerulonephritis

– Hochgradiger Leberinsuffizienz einschließlich Präkoma und Koma hepaticum
– Metabolischer Azidose
– Therapieresistenter Hypokaliämie
– Schwerer Hyponatriämie
– Hyperkalzämie
– Gicht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt abgesetzt werden, außer wenn dies klar indiziert ist, da eine abruptes Absetzen von Bisoprolol zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann, vor allem bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Bisoprolol/Hydrochlorothiazid muss mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Begleitender Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz muss die Therapie mit einem Bisoprolol-Monopräparat mittels spezieller Titrationsphase begonnen werden)

– Bronchospasmus (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen) (siehe unten)
– Diabetes mellitus mit großen Schwankungen der Blutglukosewerte; Zeichen einer Hypoglykämie können maskiert werden
– Strenger Diät
– AV-Block 1. Grades
– Prinzmetal-Angina
– Peripherer arterieller Verschlusskrankheit (die Symptome können besonders zu Therapiebeginn verschlimmert sein)
– Hypovolämie
– Leberfunktionseinschränkung

Wie andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Allergiebereitschaft als auch das Ausmaß anaphylaktischer Reaktionen verstärken. Eine Therapie mit Adrenalin erzielt nicht immer den erwarteten therapeutischen Effekt.

Patienten mit Psoriasis oder mit Psoriasis in der Vorgeschichte sollen Betablocker (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung verabreicht werden.

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

Patienten mit Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Alpha-Rezeptoren-Blockade verabreicht werden.

Allgemeinanästhesie: Bei Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen, senkt eine Betablockade die Inzidenz von Arrhythmien und myokardialer Ischämie während der Induktion und Intubation und der post-operativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, dass die β-Blockade peri-operativ aufrecht erhalten wird. Der Anästhesist muss über die Beta-Blockade informiert sein wegen der Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu Bradykardie, Abschwächung der Reflextachykardie und zu herabgesetztem Reflexvermögen, um den Blutverlust zu kompensieren, führen können. Wenn man meint, es sei nötig, die Betablocker-Therapie vor der Operation abzusetzen, dann sollte dies schrittweise erfolgen und 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit Symptomatik wird eine gleichzeitige bronchodilatierende Therapie empfohlen. Gelegentlich kann bei Asthma-Patienten ein verstärkter Atemwegswiderstand auftreten und daher muss die Dosis der Beta-2-Stimulanzien unter Umständen erhöht werden.

Wenn Photosensibilitätsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die der Sonne oder künstlichem UVA-Licht ausgesetzten Areale zu schützen. In schweren Fällen kann es nötig sein, die Behandlung abzubrechen.

Die kontinuierliche Langzeitanwendung von Hydrochlorothiazid kann zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts führen, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, auch zu Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie.

Eine Hypokaliämie begünstigt die Entstehung schwerer Arrhythmien, insbesondere Torsades des pointes, die fatal sein können.

Während der Langzeittherapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid wird empfohlen, die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), Harnsäure sowie Blutzucker zu kontrollieren.

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann das Risiko von Gichtanfällen erhöht sein.

Eine metabolische Alkalose kann sich aufgrund der Störung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verschlechtern.

Bei Patienten mit Cholelithiasis wurde akute Cholezystitis berichtet.

Während der Therapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sollen die Patienten ausreichend Flüssigkeit und kaliumreiche Nahrung (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse) zu sich nehmen, um den erhöhten Kaliumverlust auszugleichen. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika reduziert oder verhindert werden.

In folgenden Fällen muss die Therapie abgebrochen werden:

– Therapieresistente Störungen des Elektrolytgleichgewichtes
– Orthostatische Regulationsstörungen

– Überempfindlichkeitsreaktionen
– Ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
– Zentralnervöse Störungen
– Pankreatitis
– Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
– Akute Cholezystitis
– Auftreten von Vaskulitis
– Verschlechterung einer bestehenden Myopie
– Serumkreatininkonzentrationen über 1,8 mg/100 ml oder Kreatininclearance ≤30 mg/min.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeine Information

Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund von Störungen des Serumkaliums bestimmte Arzneimittel betroffen sein können.

Kombinationen, die nicht empfehlenswert sind

Lithium: Bisoprolol/Hydrochlorothiazid kann die kardio- und neurotoxische Wirkung von Lithium durch Verminderung der Lithiumausscheidung verstärken.

Calciumantagonisten vom Verapamiltyp und Diltiazemtyp: negative Wirkung auf Kontraktilität und atrioventrikuläre Überleitung. Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, kann die intravenöse Verabreichung von Verapamil zu ausgeprägtem Blutdruckabfall und AV-Block führen.

Zentral wirkende Antihypertensiva (z. B. Clonidin, Reserpin, Alpha-Methyldopa, Guanfacin): Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden Antihypertonika kann zu einer weiteren Reduktion der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens und zu Vasodilatation führen. Ein abruptes Absetzen, besonders vor dem Absetzen des Betablockers, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): verstärkte blutdrucksenkende Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko für hypertensive Krisen.

Kombinationen, die mit Vorsicht angewendet werden sollen

Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp (z. B. Nifedipin): Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko für Blutdruckabfall erhöhen. Ein Anstieg des Risikos für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen blutdrucksenkenden Substanzen oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten: Risiko für deutlichen Blutdruckabfall und/oder akutem Nierenversagen während des Beginns der ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit vorbestehendem Natriummangel (besonders bei Patienten mit Nierenarterienstenose).

Wenn eine vorangegangene diuretische Therapie zu einem Natriummangel geführt hat, soll die diuretische Therapie drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abgebrochen werden oder mit einer niedrigen Dosis begonnen werden.

Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Disopyramid, Chinidin): Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden und der negative inotrope Effekt kann verstärkt werden.

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron): die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert werden.

Antiarrhythmika, die Torsades des pointes auslösen können (Chinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol): Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades des pointes erleichtern. Eine Hypokaliämie ist zu verhindern und, falls erforderlich, auszugleichen. Kontrolle des QT-Intervalls. Bei Auftreten von Torsades des pointes dürfen keine Antiarrhythmika verabreicht werden (elektrische Impulssteuerung).

Nicht-antiarrhythmische Substanzen, die Torsades de pointes induzieren können (Astemizol, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin): Eine Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsades des pointes erleichtern. Im Fall einer Hypokaliämie sind Arzneimittel anzuwenden, die keine Torsades de pointes verursachen.

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin): Die gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

Topische Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukombehandlung) können sich additiv auf die systemischen Wirkungen von Bisoprolol auswirken..

Insulin und orale Antidiabetika: Ansteigen der blutzuckersenkenden Wirkung. Betarezeptorenblockade kann die Symptome einer Hypoglykämie maskieren.

Anästhetika: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko (siehe Abschnitt 4.4). Fortgesetzte Betablockade vermindert das Risiko für Arrhythmien während Einleitung und Intubation. Falls der Patient einen Betablocker erhält (z. B. Bisoprolol) soll der Anästhesist darüber informiert werden.

Digitalisglykoside: Zunahme der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, Abnahme der Herzfrequenz. Treten während der Therapie mit Bisoprolol/Hydrochlorothiazid Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie auf, kann das Myokard auf Herzglykoside empfindlicher reagieren und so zu einer Verstärkung von deren Wirkungen und Nebenwirkungen führen.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende

Wirkung reduzieren. Bei hochdosierter Anwendung von Salicylaten kann deren schädigende Wirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt werden.
Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Anwendung von NSAR ein akutes Nierenversagen auslösen.
Ergotaminderivate: Exazerbation von peripheren Durchblutungsstörungen.
Beta-Sympathomimetika: Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsverminderung beider Substanzen führen. Zur Behandlung von allergischen Reaktionen können höhere Dosen von Epinephrin erforderlich sein.
Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren: Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einem Blutdruckanstieg führen. Man geht davon aus, dass solche Wechselwirkungen eher mit nicht-selektiven Betablockern auftreten.
Kalium-raubende Arzneimittel können zu einem verstärkten Kaliumverlust führen.
Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere blutdruck-senkende Arzneimittel: verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.
Rifampicin: Infolge Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzymen ist eine geringfügige Verlängerung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglich. Üblicher-weise ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Methyldopa: in Einzelfällen wurde Hämolyse aufgrund von Antikörperbildung gegen Hydrochlorothiazid beschrieben.
Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxanzien kann zu erhöhten Kaliumverlusten führen.
Die Wirkung von curareartigen Muskelrelaxanzien kann durch Bisoprolol/ Hydrochlorothiazid verstärkt und verlängert werden.
Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): Eine verstärkte Knochenmarkstoxizität ist zu erwarten.
Cholestyramin, Colestipol: Vermindern die Absorption des Hydrochlorothiazid-Bestandteils von Bisoprololfumarat/Hydrochlorothiazid.
Andere Arzneimittel, bei denen die gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen soll, sind orale Antikoagulanzien (die antithrombotische Wirkung kann durch die Anwendung von Thiaziden vermindert werden) und Probenecid (verminderte diuretische Wirkung).
Kombinationen, die in Erwägung gezogen werden können
Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardie.
Kortikosteroide: Reduzierte blutdrucksenkende Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Bisoprolol hat pharmakologische Wirkungen, die schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene haben. Im Allgemeinen reduzieren Beta-Adrenozeptor-Blocker die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Abortus oder frühzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können im Fötus und Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit Beta-Adrenozeptor-Blockern erforderlich ist, ist Beta1-selektiven Adrenozeptor-Blockern der Vorzug zu geben.

Hydrochlorothiazid

Es gibt begrenzte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, besonders während des ersten Trimenons. Tierstudien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons die föto-plazentale Perfusion beeinträchtigen und fötale und neonatale Wirkungen verursachen, wie Ikterus, Störung des Elektrolytgleichgewichtes und Thrombozytopenie.
Hydrochlorothiazid darf aufgrund des Risikos eines reduzierten Plasmavolumens und einer Plazenta-Hypoperfusion nicht für Schwangerschaftsödeme, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie eingesetzt werden, ohne einen vorteilhaften Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zu haben.
Hydrochlorothiazid darf bei schwangeren Frauen nicht bei essentieller Hypertonie eingesetzt werden, außer in seltenen Situationen, bei denen keine andere Behandlung angewendet werden könnte.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid wird in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese bewirken, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Im Allgemeinen hat Bisoprolol/Hydrochlorothiazid keinen bzw. nur einen geringfügigen Einfluss auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen.
In einer Studie an Patienten mit koronarer Herzerkrankung beeinträchtige Bisoprolol die Fähigkeit zur aktiven

Teilnahme am Straßenverkehr nicht. Trotzdem kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung beeinträchtigt sein. Dies muss insbesondere zu Behandlungsbeginn, bei Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen dieses Arzneimittels sind in der Regel durch seine pharmakologischen Wirkungen bedingt.

	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)***	***Selten (≥1/10000 bis <1/1000)***	***Sehr selten (<1/10000) einschließlich Einzelberichte***
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems			Leukopenie Thrombozytopenie	Agranulozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie Hyperurikämie Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie, weiters Hypomagnesiämie und Hypochlorämie sowie Hyperkalzämie)	Appetitverlust		metabolische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen Depression	Albträume Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl* Kopfschmerz*			
Augenerkrankungen			verminderter Tränenfluss (zu beachten bei Kontaktlinsenträgern) Sehstörungen	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Beeinträchtigung des Hörvermögens	
Herzerkrankungen		Bradykardie AV-Überleitungsstörungen Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz		
Gefäßerkrankungen	Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten	orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese	allergische Rhinitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation	Bauchbeschwerden Pankreatitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unter-			Überempfindlichkeitsreaktionen	Betablocker können eine Psoriasis

hautzellgewebes			wie Pruritus, Flush, Rash, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria	auslösen oder verschlechtern oder einen psoriasiformen Hautauschlag hervorrufen. Alopezie kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche Musekelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Potenzstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue*	Asthenie		Schmerzen im Brustraum
Untersuchungen	Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin Glukosurie	Anstieg von Amylase reversibler Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff	erhöhte Leberenzyme (GOT, GPT)	

* Diese Symptome treten insbesondere zu Therapiebeginn auf. Im Allgemeinen sind sie milder Natur und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

Besondere Anmerkungen

Klinische Zeichen einer Hypokaliämie: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesie, Parese, Apathie, Schwäche der glatten Muskulatur mit Obstipation, Meteorismus oder kardialer Arrhythmie, paralytischer Ileus, Bewusstseinsstörungen, Koma und EKG-Veränderungen.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigsten Symptome, die bei einer Überdosierung mit Betablockern zu erwarten sind, sind Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen im EKG und Hypoglykämie. Es gibt eine breite inter-individuelle Variation in Bezug auf die Sensibilität auf eine hohe Einzeldosis von Bisoprolol, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich sehr empfindlich reagieren.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist durch das Ausmaß an Flüssigkeits- und Elektrolytverlust charakterisiert. Die häufigsten Anzeichen sind Schwindel, Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Hypotonie und Hypokaliämie.

Behandlung

Im Allgemeinen wird im Fall einer Überdosierung das Absetzen von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid sowie eine unterstützende und symptomatische Behandlung empfohlen.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Das Ausmaß, zu dem Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht erwiesen.

Eine Bradykardie infolge einer Überdosierung wird mit Atropin (1 bis 2 mg i.v.), Isoprenalin oder einem passageren Schrittmacher behandelt. Der Blutdruckabfall wird durch Zufuhr von Plasmaexpandern und, falls erforderlich mit Vasopressoren wie Katecholaminen ausgeglichen. Bronchospasmen können mit Theophyllin, Theophyllinderivaten oder Betamimetika behandelt werden.

Bei vor kurzem erfolgter Überdosierung (0 bis 2 Stunden) soll der Patient Aktivkohle erhalten und eine Magenspülung erwogen werden. Herzfrequenz, Blutdruck sowie Elektrolythaushalt und Blutzuckerspiegel müssen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver Betablocker und Thiazide.
ATC-Code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Betablocker, der bezüglich Lipophilie/Hydrophilie eine intermediäre Position einnimmt.
Bisoprolol ist hoch Beta-1-selektiv ("kardioselektiv") ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung.
Bisoprolol unterdrückt die Ansprechbarkeit auf die sympathoadrenerge Aktivität durch Blockade der kardialen Betarezeptoren. Dies bewirkt eine Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität und daher eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazinderivat, welches in erster Linie die Elektrolytausscheidung erhöht und in zweiter Linie den Harnfluss durch osmotisch gebundenes Wasser steigert.
Der Natiumtransport von den Nierentubuli in das Blut wird gehemmt; die Natriumreabsorption wird dadurch behindert. Die natriuretische Wirkung ist begleitet von einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung.
Hydrochlorothiazid hemmt vor allem die Natriumabsorption in den distalen Tubuli, so dass maximal ca. 15% über glomeruläre Filtration ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht annähernd der von Natrium.
Hydrochlorothiazid bewirkt auch eine erhöhte Kaliumausscheidung, die im Wesentlichen durch die Kaliumausscheidung in den distalen Tubuli und im Sammelrohr (erhöhter Austausch von Natrium- und Kaliumionen) bestimmt wird. Die saluretische und diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch Azidose oder Alkalose in keinem nennenswerten Ausmaß beeinflusst.
Die glomeruläre Filtrationsrate ist zu Beginn geringfügig verringert. Während Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid ist die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie entstehen kann.
Hydrochlorothiazid vermindert den peripheren Widerstand, indem es die glatte Muskulatur der Blutgefäße relaxiert.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance weniger als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblem Diabetes insipidus hat Hydrochlorothiazid eine antidiuretische Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol aus der Filmtablette beträgt ca. 90%. Bisoprolol wird nahezu vollständig (>90%) aus dem Verdauungstrakt absorbiert. Zusammen mit dem sehr geringen first-pass-Effekt in der Leber (<10%) resultiert daraus eine absolute Bioverfügbarkeit von 88%. Bisoprolol kann auf leeren Magen oder zum Frühstück eingenommen werden; Absorption und Bioverfügbarkeit werden dadurch nicht verändert. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt ca. 30%. Pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, wie a_1-Glykoproteine haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bisoprolol. Plasmaspitzenkonzentrationen werden gewöhnlich 1 bis 3 Stunden nach Anwendung gemessen. Bisoprolol ist nur mäßig lipophil und bindet daher nur schwach an Plasmaproteine; sein Verteilungs-volumen beträgt 226 ±11 l (x ±SEM).
Bisoprolol wird aus dem Körper über zwei gleich wirksame Ausscheidungswege eliminiert: zur einen Hälfte wird es in der Leber in inaktive Metabolite umgewandelt und in Form der Metabolite über die Nieren ausgeschieden, die andere Hälfte wird als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 10 – 12 Stunden. Die C_{max}- und AUC-Werte im steady state sind von Bisoprolol in der fixen Kombination mit Hydrochlorothiazid bioäquivalent zum Monopräparat.

Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Hydrochlorothiazid werden ca. 80% aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71 ±15%.
Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen 0,5 bis 1,1 l/kg.
Bei gesunden Personen werden über 95% des Hydrochlorothiazid als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden.
Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ungefähr 9 bis 13 Stunden. Plasmaspitzenkonzentrationen werden üblicherweise nach 2 bis 5 Stunden gemessen. Dieser Zeitraum ist bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert und beträgt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ca. 20 Stunden.
Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 1 bis 2 Stunden ein und hält dosisabhängig 10 bis 12 Stunden an; die blutdrucksenkende Wirkung dauert bis zu 24 Stunden an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen präklinischen Toxizitätsstudien (Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Gentoxizität und Karzinogenität) lassen Bisoprolol und Hydrochlorothiazid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Wie bei anderen Betablockern wurden unter der Anwendung hoher Dosen von Bisoprolol im Tierversuch während der Trächtigkeit toxische Auswirkungen auf die Mutter (verminderte Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust) und auf den Embryo bzw. den Fetus (erhöhte Spätresorption, verringertes Geburtsgewicht der Jungen, Retardierung der körperlichen Entwicklung bis zum Abschluss des Säugens) beobachtet. Jedoch erwiesen sich weder Bisoprolol noch Hydrochlorothiazid als teratogen. Die gleichzeitige Exposition gegenüber beiden Komponenten führte nicht zu einer Erhöhung der Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Vorverkleisterte Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug•
Hypromellose Dimeticon 350
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Tabletten in PVC/PE/ PVDC/Al-Blister.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Tabletten in PVC/Al-Blister in Al-Beutel.
10, 20, 30, 50 und 100 Tabletten in HDPE-Behältnis.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–25424

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Juni 2004

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.