Bisoprolol-HCT Sandoz 10 mg/25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 3,6 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Bisoprolol-HCT Sandoz 5 mg/12,5 mg-Filmtabletten

Weiße, runde Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Bisoprolol-HCT Sandoz 10 mg/25 mg-Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite („Snap Tab“). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

Die fixe Dosiskombination Bisoprolol-HCT Sandoz ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrollierbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird eine individuelle Dosistitration der Einzelwirkstoffe empfohlen. Falls klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Fixkombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Dosis beträgt 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich (entsprechend einer Bisoprolol-HCT Sandoz 5 mg/12,5 mg Filmtablette oder einer halben Bisoprolol-HCT Sandoz 10 mg/25 mg-Filmtablette).

Wenn die Blutdrucksenkung nicht ausreichend ist, kann die Dosis auf 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich (entsprechend zwei Bisoprolol-HCT Sandoz 5 mg/12,5 mg-Filmtabletten oder einer Bisoprolol-HCT Sandoz 10 mg/25 mg-Filmtablette) erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenstörungen

In Fällen einer leichten bis mittelschweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird die Elimination der Hydrochlorothiazid-Komponente in Bisoprolol-HCT Sandoz vermindert. Wenn nötig, sollte das Präparat mit der geringeren Dosis (Bisoprolol-HCT Sandoz 5 mg/12,5 mg-Filmtabletten) bevorzugt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Bisoprolol-HCT Sandoz soll nicht bei Kindern angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der pädiatrischen Anwendung von Bisoprolol vorliegen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten müssen zum Frühstück eingenommen werden. Sie müssen im Ganzen mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden.

Dauer der Behandlung

Nach einer Langzeittherapie sollte die Behandlung mit Bisoprolol-HCT Sandoz stufenweise reduziert werden (die Dosis sollte über einen Verlauf von 7 – 10 Tagen halbiert werden) – insbesondere bei patienten mit ischämischer Herzerkrankung – da ein abruptes Absetzen der Behandlung zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol-HCT Sandoz ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Bisoprolol und Hydrochlorothiazid oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die eine intravenöse, inotrope Therapie erfordern
- kardiogenem Schock
- artrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialem Block
- symptomatische Bradykardie
- schwerwiegendem bronchialem Asthma oder schwerwiegender chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörung

– späten Stadien einer peripheren vaskulären Erkrankung oder einem Raynaud-Syndrom
– unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
– metabolischer Azidose
– schwerwiegender Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Creatinin-Clearance geringer als 30 ml/min und/oder Serum-Kreatininwerte höher als 159 Mikromol/l)
– akuter Glomerulonephritis
– Koma und hepatischem Präkoma, schwerer Leberfunktionsstörung
– behandlungsresistenter Hypokaliämie
– schwerer Hyponatriämie
– Hyperkalzämie
– Gicht
– begleitender Anwendung von Floctafenin oder Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5)
– dem zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
– Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Beta-Blockern (z.B. Bisoprolol) sollte nicht abrupt abgebrochen werden, außer es ist dringend notwendig, da ein rasches Absetzen von Bisoprolol zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten, besonders in Hinblick auf seine ischämische Herzerkrankung, führen kann.

Eine genaue medizinische Überwachung ist insbesondere in den folgenden Fällen erforderlich:

– Herzinsuffizienz (bei Patienten mit begleitender stabiler chronischer Herzinsuffizienz muss nach der empfohlenen Dosistitrationsphase eine Behandlung mit Bisoprolol allein eingeleitet werden)
– Bronchospasmen (bronchiales Asthma, obstruktive Atemwegserkrankungen)
– gleichzeitige Behandlung mit Inhalationsanästhetika
– Diabetes mellitus mit großen Schwankungen der Blutzuckerwerte; Symptome von Hypoglykämie können maskiert sein
– strenges Fasten
– laufende Desensibilisierungsbehandlung
– AV-Block ersten Grades
– Prinzmetal-Angina
– periphere Gefäßerkrankung (eine Intensivierung der Beschwerden kann insbesondere während des Therapiebeginns auftreten)
– Allgemeinanästhesie
  Bei Patienten die eine Vollnarkose bekommen, muss der Anästhesist über die Beta-Blockade informiert werden. Falls es notwendig ist, die ß-Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, sollte dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.
– Hypovolämie
– Leberfunktionsstörung

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte gleichzeitig eine bronchialerweiternde Therapie verabreicht werden. Gelegentlich kann es bei Asthma-Patienten zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes kommen, die eine Erhöhung des Dosis von $ß_2$-Mimetika erforderlich machen kann.

Als Folge der Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche langfristige Verabreichung von Bisoprolol-HCT Sandoz zu Störungen des Elektrolyt- oder Flüssigkeitshaushalts führen, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, als auch zu Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie.

Hypokaliämie ist mit einem erhöhten Risiko von schwerer Arrhythmie und in gewissem Maß von tödlicher Torsade de pointes verbunden.

Eine metabolische Alkalose kann sich infolge von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes verschlimmern.

Der Nutzen von Thiazid-Diuretika kann sich nur bei normaler oder annähernd normaler Nierenfunktion (Kreatininspiegel im Serum unter 220 µmol/l bei Erwachsenen) voll entfalten. Diese vorübergehende Einschränkung der Nierenfunktion ist bei nierengesunden Patienten nicht relevant, kann jedoch eine bestehende Niereninsuffizienz verschlimmern.

Bei älteren Patienten ist eine strenge Beachtung aller Gegenanzeigen geboten. Die Therapie sollte bei älteren Patienten niedrig dosiert und unter engmaschiger Überwachung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann das Risiko von Gichtanfällen steigen. Die Dosierung sollte in Abhängigkeit von den Harnsäurekonzentrationen im Plasma angepasst werden.

Bisoprolol kann wie andere Beta-Blocker die Sensibilität gegenüber Allergenen und den Schwergrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Dies betrifft auch die Desensibilisierungs-Therapie. Die Behandlung mit Epinephrin führt nicht immer zu der erwarteten therapeutischen Wirkung. Die Gabe von Adrenalin führt nicht immer zur erwarteten therapeutischen Wirkung.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter Psoriasis sollten Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Bei Patienten mit Phäochromozytom dürfen Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol) erst nach einer Blockade der

Alpha-Rezeptoren gegeben werden.
Die Behandlung mit Beta-Blockern (z.B. Bisoprolol) kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.
Bisoprolol kann den Tränenfluss vermindern. Kontaktlinsenträger sollten auf diesen Umstand hingewiesen werden.

Photosensibilität

In seltenen Fällen sind Photosensibilitätsreaktionen auf Thiazid-Diuretika aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine Photosensibilitätsreaktion auftritt, wird empfohlen, die Therapie abzusetzen. Falls eine Fortsetzung der Behandlung erforderlich ist, sollten dem Sonnenlicht oder künstlicher UV-Strahlung ausgesetzte Hautpartien geschützt werden.

Anmerkung

Während einer Langzeittherapie mit Bisoprolol-HCT Sandoz kann es zu einem Ungleichgewicht der Flüssigkeiten und Elektrolyte kommen, im speziellen zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch zu Hypomagnesiämie und Hypochloridämie sowie Hyperkazämie. Hypokaliämie begünstigt die Entwicklung starker Arrhythmien gelegentlich auch Torsade-de-pointes-Tachykardie, welche tödlich sein kann.
Während einer Langzeittherapie mit Bisoprolol-HCT Sandoz sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Kreatinin, Harnstoffs, die Serumlipide (Cholesterin sowie Triglyceride), Harnsäure wie auch der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann idiosynkratische Reaktionen hervorrufen, welche zu akuter transienter Myopie oder zu akutem Engwinkelglaukom führen können. Die Symptome beinhalten plötzliches Auftreten einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Unbehandelte akute Engwinkelglaukome können zu permanentem Sehverlust führen.
Die Behandlung der ersten Wahl besteht im schnellstmöglichen Absetzen des Hydrochlorothiazids. Unverzügliche chirurgische oder medizinische Maßnahmen müssen in Betracht gezogen werden, sollte der intraokulare Druck unkontrollierbar bleiben. Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Engwinkelglaukoms könnte eine vorbestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Pädiatrische Patienten

Bisoprolol-HCT Sandoz 5 mg/12,5 mg-Filmtabletten und Bisoprolol-HCT Sandoz 10 mg/25 mg-Filmtabletten sollten nicht bei Kindern angewendet werden, da keine Erfahrungswerte vorliegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemeiner Hinweis:

Es ist zu beachten, dass bestimmte Arzneimittel infolge gestörter Kaliumspiegel im Serum beeinflusst werden können.

Kontraindizierte Kombinationen:

Floctafenin: Im Fall eines durch Floctafenin induzierten Schocks oder Blutdruckabfalls würden Beta-Blocker die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen einschränken (siehe Abschnitt 4.3).
Sultoprid: Erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen: Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und, in geringerem Maß, vom Diltiazem-Typ: Nachteiliger Einfluss auf die Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Behandlung mit Beta-Blockern zu schwerer Hypotonie und AV-Block führen.
Clonidin: Erhöhtes Risiko von „Rebound-Hypertonie“, übermäßiger Senkung der Herzfrequenz und verzögerter Überleitung. Clonidin darf erst einige Tage nach Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol-HCT Sandoz abgesetzt werden. Anschließend sollte Clonidin ausgeschlichen werden.

Zentral wirksame Antihypertensiva

Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Reduzierung der Herzfrequenz sowie des Herzminutenvolumens und Vasodilatation führen. Ein abruptes Absetzen, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ erhöhen.
Monoaminooxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmern): Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung von Beta-Blockern, aber auch Risiko einer hypertonen Krise.
Lithium: Bisoprolol-HCT Sandoz können die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen aufgrund einer verminderten Lithium-Ausscheidung verstärken.

Nicht-antiarrhythmische Arzneimittel, die eine Torsade de pointes auslösen können: Astemizol, Erythromycin i.v., Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfendadin und Vincamin. Bei Vorliegen einer Hypokaliämie müssen Arzneimittel verwendet werden, die keine Torsade de pointes auslösen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht angezeigt ist:

Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin): Erhöhtes Risiko einer Hypotonie, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann die gleichzeitige An-

wendung von Beta-Blockern zu Herzinsuffizienz führen.
Die gleichzeitige Anwendung mit anderen antihypertensiven Wirkstoffen oder anderen Arzneimittel mit Blutdrucksenkender Wirkung kann das Risiko von Hypotonie erhöhen.

ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten:
Es besteht ein Risiko eines signifikanten Blutdruckabfalls und/oder akuter Nierenfunktionsstörung während des Beginns einer ACE-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit bereits bestehender Natriumverminderung (vorzugsweise bei Patienten mit renaler Arteriostenose). Falls eine vorausgehende diuretische Therapie eine Natriumverminderung verursacht hat, sollte die Diuretikatherapie 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer beendet werden, oder die ACE-Hemmer Therapie mit niedriger Dosis begonnen werden.

Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Disopyramid, Chinidin):
Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und die negativ inotrope Wirkung können verstärkt werden.

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron):
Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.
Bestimmte Antiarrhythmika können eine Torsade de pointes auslösen: Substanzen der Klasse IA (Chinidin, Disopyramid), Amiodaron und Sotalol. Eine Hypokaliämie muss vermieden und falls notwendig korrigiert werden. Das QT-Intervall ist zu überwachen. Im Fall einer Torsade de pointes dürfen keine Antiarrhythmika gegeben werden (Schrittmacher- Therapie).
Nicht- antiarrhythmische Wirkstoffe können einen Torsade de Pointes initiieren. Hypokaliämie kann das Auftreten von Torsade de Pointes begünstigen.

Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin):
Mögliche Verlängerung der AV-Überleitungszeit, erhöhtes Risiko einer Bradykardie.
Reserpin, α-Methyldopa oder Guanfacin können zu einer übermäßigen Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz oder zu verzögerter Überleitung führen.
Andere Beta-Blocker, inklusive jene die topisch verabreicht werden (z.B. Augentropfen), haben eine additive Wirkung.

Insulin und orale Antidiabetika:
Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Eine Blockade von Beta-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie maskieren.

Anästhetika:
Dämpfung von Reflektorischer Tachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko. Die Aufrechterhaltung der Beta-Blockade reduziert das Arrhythmierisiko während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist sollte gegebenenfalls über die Behandlung mit Beta-Blockern (z. B. Bisoprolol) informiert werden.

Digitalisglykoside:
Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit. Falls sich eine Hypokalämie und/oder Hypomagnesämie während der Behandlung mit Concor plus entwickelt, kann das Myokard erhöhte Sensitivität zu herzwirksamen Glykosiden aufweisen, dass wiederum zu einem verstärkten Effekt sowie zu Nebenwirkungen dieser Glykoside führen kann.

Prostaglandinsynthesehemmer:
verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei Gabe hoher Dosen können die toxischen Wirkungen von Salicylaten auf das ZNS verstärkt werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):
NSAR können die hypotensive Wirkung reduzieren. Bei Patienten, die unter Bisoprolol-HCT eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von NSAR´s eine akute renale Fehlfunktion auslösen.

Ergotaminderivate: Verstärkung von Störungen der peripheren Durchblutung.

ß-Sympathomimetika:
Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika welche ß- und α-adrenerge Rezeptoren erregen:
Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommen. Diese Wechselwirkungen sind bei nicht-selektiven Beta-Blockern wahrscheinlicher.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin und andere Antihypertonika:
verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.

Rifampicin:
Die Halbwertszeit von Bisoprolol kann infolge einer Induktion metabolisierender Enzyme in der Leber geringfügig verkürzt werden. Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich.
Die Wirkung von Arzneimitteln, die den Harnsäurespiegel senken, kann durch die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol-HCT Sandoz abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol-HCT Sandoz und Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien kann zu erhöhten Kaliumverlusten führen. Die Kombination mit kaliumzehrenden Arzneimitteln mündet in einem erhöhten Kaliumverlust. Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann durch die gleichzeitige Gabe von Bisoprolol-HCT beeinflusst werden.

Die Wirkung Curare-artiger Muskelrelaxantien kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Bisoprolol-HCT Sandoz verstärkt oder verlängert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat):

Es muss von einer erhöhten Knochenmarktoxizität ausgegangen werden.

Cholestyramin, Colestipol:

verminderte Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprolol-HCT Sandoz.

Methyldopa:

In Einzelfällen wurde Hämolyse infolge der Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid berichtet.

Zu erwägende Kombinationen:

Mefloquin: erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Die Wirkung von Bisoprolol/Hydrochlorothiazid kann durch Cimetidin verstärkt werden.

Cholestyramin, Colestipol: reduziert die Absorption der Hydrochlorothiazidkomponente

Kortikosteroide: eingeschränkter blutdrucksenkender Effekt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern ß-Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tod des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind $ß_1$-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht angewendet werden.

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

Stillzeit

Bisoprolol-HCT Sandoz darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Hydrochlordiazid kann die Milchproduktion unterdrücken.

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

Bisoprolol-HCT Sandoz haben keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In einer Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit führte Bisoprolol nicht zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen auf das Arzneimittel kann jedoch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin, Hyperglykämie und Glucosurie, Hyperurikämie, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie** und Hyponatriämie, ebenso Hypomagnesiämie und Hypochlorämie als auch Hyperkalzämie), metabolische Azidose

Gelegentlich: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen:
Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen
Selten: Alpträume, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Müdigkeit*, Erschöpfung*
Augenerkrankungen
Selten: Verringerte Tränenflüssigkeit (dies muss bei Patienten die Kontaktlinsen tragen beachtet werden), Sehstörungen
Sehr selten: Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Selten: Hörstörungen
Herz- und Gefäßerkrankungen:
Gelegentlich: Bradykardie, Störung der AV-Erregungsleitung, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
Sehr selten: Brustschmerzen
Gefäßerkrankungen:
Häufig: Kältegefühl oder Taubheit der Extremitäten
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder einer Krankengeschichte einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung
Selten: allergische Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Gastrointestinale Erkrankungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Hepatitis, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Erröten, Hautausschlag, Photosensibilisierung, Purpura, Urtikaria
Sehr selten: Beta-Blocker können Psoriasis induzieren oder verschlechtern, oder sie können Psoriasis-ähnlichen Hautausschlag, Alopezie oder kutanen Lupus erythematodes induzieren.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Gelegentlich: Muskelschwäche und Krämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: reversible Zunahme an Serumkreatinin und Harnstoff
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Selten: Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Erschöpfung*
Gelegentlich: Asthenie
Sehr selten: Brustschmerzen
Untersuchungen
Gelegentlich: Erhöhung der Amylase, reversible Erhöhung des Serum-Kreatinins und Urease
Selten: Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)
* Diese Symptome treten insbesondere bei Behandlungsbeginn auf. Sie sind im Allgemeinen mild ausgeprägt und verschwinden gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen.
***** Spezieller Hinweis***
Klinische Anzeichen einer Hypokaliämie: Müdigkeit, Erschöpfung, Muskelschwäche, Parästhesie, Parese, Apathie, Adynamie der glatten Muskulatur mit begleitender Verstopfung, Meteorismus oder Herzrhythmusstörungen, paralytischer Ileus, Bewusstseins-Beeinträchtigung, Koma und EKG-Veränderungen.
Die Behandlung muss beendet werden, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:
- therapieresistente Störungen des Elektrolythaushalts
- orthostatische Dysregulation
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden
- ZNS-Störungen
- Pankreatitis
- Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- akute Cholezystitis
- Vaskulitis
- Verschlechterung einer bestehenden Kurzsichtigkeit
- Serumkreatininkonzentrationen über 159 µmol/l oder Creatinin-Clearance ≤30 ml/min.

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 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 einer Überdosierung

Bisoprolol

Das klinische Bild ist vom Ausmaß der Intoxikation abhängig und im Wesentlichen durch kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome gekennzeichnet. Eine Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis hin zum Herzstillstand, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Darüber hinaus kann es zu respiratorischen Problemen, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinstrübung und gelegentlich zu generalisierten Anfällen kommen.

Hydrochlorothiazid

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.
Bei beträchtlichem Flüssigkeits- und Natriumverlust kann die Überdosierung zu Durst, Asthenie und Drehschwindel, Myalgie und Myospasmen (z.B. Wadenkrämpfen), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischer Dysregulation sowie Hämokonzentration, Konvulsionen, Somnolenz, Lethargie, Verwirrtheit, Kreislaufkollaps und akuter Niereninsuffizienz infolge Dehydratation und Hypovolämie führen.
Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Erschöpfung, Myasthenie, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder Arrhythmie kommen. Schwere Kaliumverluste können zu paralytischem Ileus oder Bewusstseinstrübung bis hin zum hypokaliämischen Schock führen.

Therapie bei Überdosierung

Wenn Zeichen einer Überdosierung auftreten oder wenn Herzfrequenz/Blutdruck in bedrohlichem Maß abnehmen, muss die Behandlung mit Bisoprolol-HCT Sandoz unverzüglich abgebrochen werden.
Wenn die Einnahme erst vor Kurzem stattgefunden hat, kann versucht werden, die systemische Aufnahme von Bisoprolol-HCT Sandoz durch Maßnahmen zur primären Toxinelimination (Auslösung von Erbrechen, Magenspülung) oder zur Einschränkung der Resorption (Aktivkohle) zu reduzieren.
Neben den Vitalparametern sind der Wasser- und Elektrolythaushalt, der Säure-Basen-Haushalt, der Blutzucker sowie Substanzen, die normalerweise über den Harn ausgeschieden werden, unter intensivmedizinischen Bedingungen zu überwachen und Abweichungen falls notwendig zu korrigieren.

Folgende Substanzen können als Antidot gegeben werden:

Atropin: 0,5 – 2,0 mg als intravenöser Bolus.
Glucagon: Anfänglich 1 – 10 mg intravenös, anschließend 2 – 2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.
Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Wirkung: Dopamin, Dobutamin, Orciprenalin und Adrenalin.
Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine vorübergehende Schrittmacher-Therapie erfolgen.
Bei Bronchospasmen können β_2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.
Bei generalisierten Anfällen wird eine langsame intravenöse Gabe von Diazepam empfohlen.
Bei Hypovolämie: Volumenersatz
Bei Hypokaliämie: Kaliumersatz
Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, falls nötig Schocktherapie

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antihypertonikum
Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, und Thiazide, Bisoprolol und Thiazide
ATC-Code: C07B B07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein Betarezeptorenblocker, der bezüglich seiner lipophilen/hydrophilen Eigenschaften eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol besitzt eine ausgeprägte β_1-Selektivität (Kardioselektivität) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevanten membranstabilisierenden Effekt.
In Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus senkt die Substanz die Schlagfrequenz und Kontraktilität des Herzens, die Geschwindigkeit der AV-Überleitung sowie die Plasmareninaktivität. Infolge der Hemmung von β_2-Rezeptoren kann Bisoprolol eine leichte Zunahme des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser eine Steigerung der Diurese bewirkt.
Hydrochlorothiazid hemmt die Natriumresorption vorwiegend im distalen Tubulus, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.
Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kaliumionen). Die saluretische bzw. diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid wird durch Azidose oder Alkalose nicht wesentlich beeinflusst.
Die glomeruläre Filtrationsrate wird anfangs in geringem Maß beeinflusst. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass es zu einer Hyperkalzämie kommen kann.
Hydrochlorothiazid besitzt bei hypertonen Patienten eine blutdrucksenkende Wirkung, deren Mechanismus bisher nicht ausreichend geklärt ist. Unter anderem wird eine den Vasotonus senkende Wirkung von Thiazid-Diuretika infolge einer Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und dadurch verminderter Ansprechbarkeit auf Noradrenalin diskutiert.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Kreatininspiegel im Serum über 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensitivem Diabetes insipidus besitzt Hydrochlorothiazid eine antidiuretische Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol
Bioverfügbarkeit
Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90% verfügbar.
Bisoprolol wird nach der Einnahme fast vollständig (>90%) resorbiert. Bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) werden maximal 10% der Dosis durch Metabolisierung inaktiviert. Die hohe Resorptionsrate und der geringe First-Pass-Effekt führen zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88%. Bisoprolol kann auf leeren Magen oder mit dem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich das Resorptionsverhalten ändert. Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol ist in beiden Fällen gleich.
Verteilung
Bisoprolol wird zu 30% an Plasmaproteine gebunden.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln im Sinne einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung treten daher nicht auf. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist unempfindlich gegen pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, z.B. bei erhöhten sauren α_1-Glykoproteinen.
Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein mittelgroßes Verteilungsvolumen auf. Die genaue Bestimmung nach intravenöser Verabreichung ergab 226 $\pm$ 11 l (x $\pm$ SEM).
Metabolismus und Ausscheidung
Bisoprolol wird über zwei äquieffektive Clearance-Wege – zur Hälfte Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten in der Leber, zur anderen Hälfte renale Ausscheidung als unveränderte Substanz – aus dem Plasma entfernt.
Eliminationshalbwertszeit
Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10 – 12 Stunden aus dem Plasma entfernt.
Die maximale Plasmakonzentration wird 1 – 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht.
Hydrochlorothiazid
Bioverfügbarkeit
Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu etwa 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt 71 $\pm$ 15%.
Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 – 1,1 l/kg.
Metabolismus und Ausscheidung
Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.
Eliminationshalbwertszeit
Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2,5 Stunden bei normaler Nierenfunktion. Die maximale Plasmakonzentration wird in der Regel nach 2-5 Stunden erreicht. Sie ist bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht und beträgt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ungefähr 20 Stunden.
Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1-2 Stunden ein und hält je nach Dosis 10- 12 Stunden an. Die blutdrucksenkende Wirkung bleibt über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nach dem heutigen Standard durchgeführten präklinischen Toxizitätstests (Tests auf chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und Kanzerogenität) ergaben keinen Hinweis auf eine Gefährdung des Men-

schen durch Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid. Wie andere Betablocker verursachte hoch dosiertes Bisoprolol in tierexperimentellen Untersuchungen toxische Effekte sowohl beim Muttertier (verminderte Nahrungsaufnahme und Körpergewichtsverlust) als auch beim Embryo/Fötus (erhöhtes Risiko von Spätaborten, vermindertes Geburtsgewicht, retardierte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Laktation). Jedoch zeigten weder Bisoprolol noch Hydrochlorothiazid teratogene Effekte. Bei Gabe der Kombination der beiden Komponenten wurde keine Zunahme der Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat,
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
vorverkleisterte Stärke
Farbstoff Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar-Aluminium oder Aluminium/Aluminium Blister
Packungsgrößen: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 und 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29141

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. April 2010 / 22. August 2013

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.