

## **FACHINFORMATION**

### **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg, Filmtabletten

Bisobeta comp 10 mg/25 mg, Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg:*

1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 1,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*Bisobeta comp 10 mg/25 mg:*

1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 3,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

*Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg:*

Weißer, runder Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Durchmesser ca. 6 mm.

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

*Bisobeta comp 10 mg/25 mg:*

Weißer, runder Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe, Durchmesser ca. 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination Bisobeta comp ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert ist.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die fixen Dosiskombinationen (Bisobeta comp) können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Bisoprololfumarat oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend eingestellt ist.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen.

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

Die Filmtabletten von Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg sind nicht zur Teilung vorgesehen.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination des HCTZ-Anteils von Bisobeta comp vermindert, so dass ggf. die niedrigere Dosisform (Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg) zu bevorzugen ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisobeta comp bei Kindern. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

#### *Art und Dauer der Anwendung*

Die Filmtabletten sollten morgens vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert.
- kardiogener Schock.
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher).
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom).
- sinuatrialer Block.
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn.
- schweres Asthma bronchiale.
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom.
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4).
- metabolische Azidose.
- schwere Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml).
- akute Glomerulonephritis.
- Koma und Präkoma hepaticum.
- therapieresistente Hypokaliämie.
- schwere Hyponatriämie.
- Hyperkalzämie.
- Gicht.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Behandlung mit Bisobeta comp sollte - insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

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

Obwohl kardioselektive  $\beta_1$ -Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisobeta comp mit Vorsicht angewendet werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und eine Dosiserhöhung von Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika erfordern.

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

Wie auch andere Beta-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Das trifft auch bei laufender Desensibilisierungstherapie zu. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestischer Psoriasis sollte die Verordnung von Beta-Blockern (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom dürfen Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol) erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Die Behandlung mit Beta-Blockern (z.B. Bisoprolol) kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Fälle von akuter Cholezystitis sind bei Patienten mit Cholelithiasis berichtet worden.

#### *Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts*

Durch die Hydrochlorothiazid-Komponente kann die kontinuierliche Langzeitgabe von Bisobeta comp zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hyperkalzämie.

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

Bei Patienten mit Hyperurikämie ist das Risiko eines Gichtanfalls erhöht.

Während der Langzeitbehandlung mit Bisobeta comp sollten die Serumelektrolyte (insbesondere

Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterol und Triglyceride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Hydrochlorothiazid kann eine Überempfindlichkeitsreaktion verursachen, die zu Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, vorübergehender Myopie und Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome beinhalten plötzliches Auftreten einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Einnahme auf. Nicht-Behandlung eines Engwinkelglaukoms kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Das schnellstmögliche Absetzen von Hydrochlorothiazid ist die Behandlung der ersten Wahl.

Hinweis:

Während der Behandlung mit Bisobeta comp sollten Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche Nahrungsmittel zu sich nehmen (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

#### *Allgemeinanästhesie*

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflertachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Photosensibilitätsreaktionen können in Verbindung mit Thiaziddiuretika auftreten. Falls Photosensibilitätsreaktionen auftreten wird empfohlen exponierte Körperbereiche vor Sonnen- bzw. UVA-Strahlen zu schützen. In schweren Fällen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Bisobeta comp abzubrechen.

Die Anwendung von Bisobeta comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Allgemeine Information:*

Es muss berücksichtigt werden, dass in Folge von Störungen des Kaliumgehaltes im Serum bestimmte Arzneimittel beeinflusst werden können.

#### *Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:*

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative

Beeinflussung der Kontraktilität, der atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe, wie z.B. Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonidin, Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer "Rebound Hypertonie" verstärken.

Lithium: Bisobeta comp kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Wirkungen von Lithium durch verminderte Lithiumausscheidung verstärken.

*Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:*

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin, Amlodipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten nicht ausgeschlossen werden.

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

ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin II Antagonisten: bei Patienten mit bestehender Natriumdepletion und insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose ist übermäßige Blutdrucksenkung und/ oder akute Niereninsuffizienz zu Therapiebeginn mit ACE-Hemmern möglich. Bei einer durch eine diuretische Therapie entstandene Natriumdepletion sollte entweder das Diuretikum 3 Tage vor Beginn der ACE-Hemmer Therapie abgesetzt werden oder die Therapie mit ACE Hemmern einschleichend mit geringer Dosis begonnen werden.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid, Chinidin, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

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

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

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

Parasympathomimetika: Kombinationstherapie kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

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

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

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (s. a. Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit. Verlangsamung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit Bisobeta comp eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie entwickeln, kann das Myokard eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herzglykosiden aufweisen und somit deren Wirkungen und auch Nebenwirkungen verstärken.

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

Beta-Sympathomimetika: Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

Sympathomimetika, die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren aktivieren (z.B. Adrenalin, Noradrenalin): Mögliche Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Claudicatio intermittens. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Die Wirkung von Harnsäure-senkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Einnahme von Bisobeta comp abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von Bisobeta comp mit Glucocorticoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien auftreten.

Cholestyramin, Colestipol: Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisobeta comp.

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

*Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:*

Corticosteroide: verminderter antihypertensiver Effekt.

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode der Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind Beta<sub>1</sub>-selektive Betablocker zu bevorzugen.

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

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer

Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

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

Die Einnahme von Bisobeta comp wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da ein Thiaziddiuretikum enthalten ist.

#### *Stillzeit*

Bisoprololfumarat kann in die Muttermilch ausgeschieden werden. Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Bisobeta comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

#### *Fertilität*

Es liegen keine Daten über die Anwendung des Kombinationspräparates und deren Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen vor. Bisoprolol und Hydrochlorothiazid zeigten in Tierstudien keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit.

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

Bisobeta comp hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen auf das Arzneimittel kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Häufig:	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich:	≥1/1000 bis <1/100
Selten:	≥1/10 000 bis <1/1000
Sehr selten:	<1/10 000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### ***Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)***

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

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

#### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:***

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie.  
Sehr selten: Agranulozytose.

#### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:***

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

***Psychiatrische Erkrankungen:***

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen.  
Selten: Alpträume, Halluzinationen.

***Erkrankungen des Nervensystems:***

Häufig: Schwindel\*, Kopfschmerz\*.

***Augenerkrankungen:***

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

***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:***

Selten: Hörstörungen.

***Herzkrankungen:***

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

***Gefäßerkrankungen:***

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

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:***

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese.  
Selten: allergische Rhinitis.  
Nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:***

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation.  
Gelegentlich: Bauchbeschwerden, Pankreatitis.

***Leber- und Gallenerkrankungen:***

Selten: Hepatitis, Ikterus.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:***

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

***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:***

Gelegentlich: Muskelschwäche und -krämpfe.

***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:***

Selten: Potenzstörungen.



### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

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

### **Untersuchungen:**

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

\* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 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 an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der in Bezug auf Lipophilie und Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist ein hochselektiver, herzspezifischer Beta<sub>1</sub>-Blocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch klinisch relevante membranstabilisierende Wirkungen. Bisoprolol senkt die Reaktion auf die sympathoadrenerge Wirkung durch Blockade der kardialen Beta-Rezeptoren. Dies führt zu einer Senkung der Herzfrequenz und Kontraktilität und damit

Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

#### *Hydrochlorothiazid*

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

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, 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). Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass daraus eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Hydrochlorothiazid wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und verringert dadurch den peripheren Widerstand.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90% bioverfügbar. Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig ( $> 90\%$ ) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr niedrigen First-Pass-Effekt in der Leber ( $< 10\%$ ) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88%. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zu einem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Bisoprolol wird zu etwa 30% an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B.  $\alpha_1$ -Glykoproteine beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1 - 3 Stunden nach Applikation gemessen. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von  $226 \pm 11$  l ( $x \pm \text{SEM}$ ) auf.

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

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

#### *Hydrochlorothiazid*

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

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

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 2,5 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 - 5 Stunden gemessen. Diese Zeitspanne erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die herkömmlichen präklinischen Toxizitätstests (chronische Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität oder Kanzerogenität) ergaben für Bisoprolol und Hydrochlorothiazid keine Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkung für den Menschen. Wie von anderen Beta-Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futtermittelaufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Säugezeit). Bisoprolol und Hydrochlorothiazid erwiesen sich jedoch nicht als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten zeigte sich keine erhöhte Toxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat  
mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
hochdisperses Siliciumdioxid  
vorverkleisterte Stärke (Mais)

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 4000  
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-Blisterpackung

30, 50, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

betapharm  
Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg

Telefon 08 21/74 88 10  
Telefax 08 21/74 88 14 20  
E-Mail info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 08 00/74 88 100  
Telefax 08 00/74 88 120

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg:*  
46829.00.00

*Bisobeta comp 10 mg/25 mg:*  
46829.01.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:

30.05.2005 (*Bisobeta comp 5 mg/12,5 mg*), 20.05.2005 (*Bisobeta comp 10 mg/25 mg*)

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 27.02.2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2020

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.