

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

**Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten**  
**Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten**

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten**

Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 4,24 mg Bisoprolol) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten**

Eine Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 8,49 mg Bisoprolol) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

**Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten**

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

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

**Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten**

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchrille.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

Die fixe Dosiskombination Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg und Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Bisoprolol oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die fixen Dosiskombinationen (Bisoprololhemifumarat 5 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg bzw. Bisoprololhemifumarat 10 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg) können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Bisoprololhemifumarat oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend eingestellt ist.

Eine individuelle Dosiseinstellung (Dosistraction) 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 übliche Dosis beträgt 5 mg Bisoprolol und 12,5 mg Hydrochlorothiazid 1-mal täglich (entsprechend 1 Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. ½ Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg).

Bei unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis auf 1-mal täglich 10 mg Bisoprolol und 25 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 2 Filmtabletten Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. 1 Filmtablette Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg) erhöht werden.

#### Niereninsuffizienz

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination des Hydrochlorothiazid-Anteils von Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg vermindert, so dass ggf. die niedrigere Dosisform (Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg) zu bevorzugen ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Ältere Patienten

In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg bei Kindern. Aus diesem Grund 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 (ca. ein Glas Wasser) 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

Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg bzw. Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Bisoprololhemifumarat, Hydrochlorothiazid oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/Minute vor Behandlungsbeginn
- schwerem Asthma bronchiale
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis

- Koma und Präkoma hepaticum
- therapieresistenter Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hypercalciämie
- Gicht

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Bisoprolol comp. Heumann 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  $\beta_1$ -Blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive  $\beta$ -Blocker, sollten  $\beta$ -Blocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisoprolol comp. Heumann 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  $\beta_2$ -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 Bisoprolol comp. Heumann zu einer Störung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts führen, speziell Hypokaliämie und Hyponatriämie, aber auch Hypomagnesiämie, Hypochloridämie und Hypercalcämie.

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 Bisoprolol comp. Heumann sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterole und Triglyceride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

#### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie, Engwinkelglaukom und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie, Engwinkelglaukom und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom 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 oder eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Das schnellstmögliche Absetzen von Hydrochlorothiazid ist die Behandlung der ersten Wahl. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei anhaltendem unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms oder akuten Winkelverschlussglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillinen in der Krankengeschichte ein.

#### Hinweis:

Während der Behandlung mit Bisoprolol comp. Heumann 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  $\beta$ -Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende  $\beta$ -Blocker-Therapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit  $\beta$ -Blockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der  $\beta$ -Blocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschließlich erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

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 Bisoprolol comp. Heumann abzubrechen.

#### 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).

#### **Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken**

Die Anwendung von Bisoprolol comp. Heumann 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 und der atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter  $\beta$ -Blocker-Therapie 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  $\beta$ -Blocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.

#### Lithium

Bisoprolol comp. Heumann kann die kardi- 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 Hypotonie-Risiko 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 entstandenen 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 die atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron)

Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atriale Überleitungszeit.

Antiarrhythmika können Torsade de pointes auslösen: Klasse IA-Substanzen (z. B. Chinidin, Disopyramid), und Klasse III (z. B. Amiodaron, 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 Falle

von Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika gegeben werden (Schrittmachertherapie).

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, die einen 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 keinen Torsade de pointes auslösen können.

Parasympathomimetika

Kombinationstherapie kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

Topische Anwendung von  $\beta$ -Blockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika

Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Eine Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel

Abschwächung einer Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside

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

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Verminderte blutdrucksenkende Wirkung. Bei Patienten, die eine Hypovolämie entwickeln, kann es durch die gleichzeitige Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika zu akutem Nierenversagen kommen.

Beta-Sympathomimetika

Eine 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  $\beta$ -Blockern wahrscheinlicher.

Die Wirkung von harnsäuresenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Einnahme von Bisoprolol comp. Heumann abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprolol comp. Heumann mit Glucocorticoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxanzien auftreten.

Cholestyramin, Colestipol

Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprolol comp. Heumann.

Methyldopa

In vereinzelt 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 hochdosierter 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  $\beta$ -Blocker 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  $\beta$ -Blocker erforderlich ist, so sind  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker 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. 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 Elektrolythaushaltes 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 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 Bisoprolol comp. Heumann wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da ein Thiaziddiuretikum enthalten ist.

**Stillzeit**

Bisoprolololufumarat 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 Bisoprolol comp. Heumann 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**

Bisoprolol comp. Heumann hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 insbesondere zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	$\geq 1/10$
<b>Häufig</b>	$\geq 1/100, < 1/10$
<b>Gelegentlich</b>	$\geq 1/1.000, < 1/100$
<b>Selten</b>	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
<b>Sehr selten</b>	$< 1/10.000$
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

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

**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 Hypercalcämie)

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 Labyrinth

Selten: Hörstörungen

## Herzkrankungen

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

## Gefäßkrankungen

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 Psoriasis-ähnliche Exantheme verursachen, Haarverlust, 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, Glucosurie

Gelegentlich: Anstieg der Amylase, reversibler Anstieg des Serumkreatinins und Harnstoffs

Selten: Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT)

\* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Therapiebeginn auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb 1 – 2 Wochen.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung umfassen Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Hypoglykämie sowie 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 vaso-konstriktorisch 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 von Hydrochlorothiazid vor.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker und Diuretikum Thiazid, ATC-Code: C07BB07

#### Bisoprolol

Bisoprolol ist ein  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker, der in Bezug auf Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist ein hochselektiver, herzspezifischer  $\beta_1$ -Blocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch klinisch relevante membranstabilisierende Wirkungen. Bisoprolol senkt die Reaktion auf die sympathoadrenerge Wirkung durch Blockade kardialer  $\beta$ -Rezeptoren. Dies führt zu einer Senkung der Herzfrequenz und Kontraktilität und damit Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

#### Hydrochlorothiazid

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid vermindert den peripheren Widerstand durch seine relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Bisoprolol

Die Bioverfügbarkeit von Bisoprolol aus den Filmtabletten beträgt circa 90 %. 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 auf nüchternen Magen als auch mit dem 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 Anwendung gemessen. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von  $226 \pm 11$  l ( $x \pm$  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 ausgeschieden. Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10–12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Bezogen auf  $C_{\max}$ - und AUC-Werte von Bisoprolol im Steady state besteht Bioäquivalenz zwischen dem Kombinationspräparat mit Hydrochlorothiazid und dem Monopräparat.

### Hydrochlorothiazid

Nach der oralen Gabe wird Hydrochlorothiazid 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.

Bei gesunden Menschen wird Hydrochlorothiazid zu über 95 % unverändert renal ausgeschieden.

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 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 setzt innerhalb von 1–2 Stunden ein und hält dosisabhängig für 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 Wirkungen für den Menschen. Wie von anderen  $\beta$ -Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in Tierstudien bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futtermittel- und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, niedrigeres Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Sägezeit). Bisoprolol und Hydrochlorothiazid erwiesen sich jedoch nicht als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten wurde keine erhöhte Toxizität beobachtet.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

##### Tablettenüberzug

Hypromellose, Dimeticon 350, Macrogol 400, Titandioxid (E 171)

#### Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

##### Tablettenüberzug

Hypromellose, Dimeticon 350, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg Filmtabletten

##### PVC/PE/PVdC/Al-Bliesterpackung

Faltschachteln mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

#### Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg Filmtabletten

##### PVC/PE/PVdC/Al-Bliesterpackung

Faltschachteln mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

##### HDPE-Flasche

Mehrpersonenpackung mit 100 Filmtabletten\*

\* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassungen

### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
E-Mail: info@heumann.de

### Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

## 8. Zulassungsnummern

Bisoprolol comp. Heumann 5/12,5 mg  
Filmtabletten: 55060.00.00  
Bisoprolol comp. Heumann 10/25 mg  
Filmtabletten: 55060.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
19. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 12. November 2012

## 10. Stand der Information

05/2020

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt