APONTIS PHARMA

Biamlo® Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Biamlo®
5 mg/5 mg Tabletten

Biamlo®
5 mg/10 mg Tabletten

Biamlo®
10 mg/5 mg Tabletten

Biamlo®
10 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Biamlo 5 mg/5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).

Biamlo 5 mg/10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Besilat).

Biamlo 10 mg/5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Besilat).

Biamlo 10 mg/10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Besilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Biamlo 5 mg/5 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, geruchlose, längliche, leicht konvexe Tabletten mit einer Kerbe auf der einen Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Biamlo 5 mg/10 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, geruchlose, runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit einer Kerbe auf der einen Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Biamlo 10 mg/5 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, geruchlose, ovale, leicht konvexe Tabletten mit einer Kerbe auf der einen Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Biamlo 10 mg/10 mg Tabletten
Weiße oder fast weiße, geruchlose, runde, leicht konvexe Tabletten mit einer Kerbe auf der einen Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Biamlo wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Einnahme von Bisoprolol und Amlodipin in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Biamlo ist eine Tablette pro Tag.

Die feste Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet.

Vor Umstellung auf Biamlo sollten die Patienten auf stabile Dosen der gleichzeitig eingenommenen Einzelkomponenten eingestellt sein. Die Dosis von Biamlo sollte auf den Dosen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung basieren.

Sollte eine Änderung der Dosierung von einem der Wirkstoffe der fixen Kombination aus irgendeinem Grund erforderlich sein (z. B. neu diagnostizierte im Zusammenhang stehende Erkrankung, Änderung des Zustands des Patienten aufgrund einer Arzneimittelwechselwirkung), sollten die Einzelkomponenten wieder angewendet werden, um die Dosierung zu bestimmen.

Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollte eine Erhöhung der Dosis mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin sollte Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen, mit besonderer Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Pharmakokinetik von Amlodipin wurde bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Bei schwerer Leberfunktionsstörung darf eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Biamlo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Biamlo wird zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Biamlo sollte morgens eingenommen werden. Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sie sollten mit Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Bisoprolol-Komponente betreffend
- akute Herzinsuffizienz oder während einer dekompensierten Herzinsuffizienz, die eine i. v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom (Sinusknotensyndrom)
- sinuatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolische Azidose

Die Amlodipin-Komponente betreffend
- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

Biamlo betreffend
- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol, Amlodipin, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Biamlo darf auf Grund der Bisoprolol-Komponente nicht abrupt beendet werden – insbesondere nicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Herzens führen kann.

Bei Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit Biamlo sollte auf Grund der Bisoprolol-Komponente eine regelmäßige Überwachung erfolgen.

Biamlo darf aufgrund der Bisoprolol-Komponente nur mit Vorsicht angewendet werden bei:
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können verschleiert werden. Betablocker können das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen, wenn sie zusammen mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden. Diabetikern sollte geraten werden, ihre Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie – Wie auch andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- periphere arterielle Verschlusskrankheit – Es ist eine Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, mit Antiarrhythmika der Klasse I und mit zentral wirksamen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wird allgemein nicht empfohlen, Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5.

Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten
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 perioperativ nicht zu beenden. Der Anästhesist muss über die Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potenzielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, die zu Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderter reflektorischer Gegenregulation bei Blutverlust führen können, 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.

Patienten mit Bronchialasthma oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen
Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des $beta_2$-Sympathomimetikums erforderlich machen.

Patienten mit Psoriasis
Bei Patienten mit einer Psoriasis oder mit einer Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Patienten mit Herzinsuffizienz
Aufgrund der Amlodipin-Komponente sollten Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht behandelt werden. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrt Berichte von Lungenödemen. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertzeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosierungsempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Amlodipin kann bei diesen Patienten in den üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Thyreotoxikose
Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Hypertensive Krise
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise wurden nicht untersucht.

Die Anwendung von Biramlo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Der Missbrauch von Biramlo zu Dopingzwecken im Sport kann auch zu einem Gesundheitsrisiko führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Bisoprolol-Komponente betreffend

Nicht empfohlene Kombinationen

Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierung führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Nifedipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

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

Parasympathomimetika (z. B. Tacrin, Carbachol): Die gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der Beta-Adrenorezeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika: Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie, siehe auch Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol vermindern.

Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Wirkstoffe abschwächen.

Sympathomimetika, die sowohl Alpha- als auch Beta-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Die gleichzeitige Anwendung mit Bisoprolol kann die durch Alpha-Adrenozeptoren vermittelten vasokonstriktorischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskieren, wodurch es zu einem Anstieg des Blutdrucks kommt. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva sowie mit anderen Wirkstoffen mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Kombinationen, die in Betracht gezogen werden können

Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardie.

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

Die Amlodipin-Komponente betreffend

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher kön-

nen eine klinische Überwachung sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin: Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer antihypertensiver Arzneimittel.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin) Inhibitoren: mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Simvastatin: Die gleichzeitige Gabe von Mehrfachdosen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte zu einer Zunahme der Exposition von Simvastatin zu 77 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin. Bei Patienten unter Amlodipin-Therapie sollte die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich begrenzt werden.

Ciclosporin: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Biramlo darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Erkrankung selbst ein höheres Risiko für die Mutter und den Feten mit sich bringt.

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich schädigend auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu Wachstumsstörungen, zum Tod des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind $Beta_1$-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage zu erwarten.

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

Das Stillen wird während der Einnahme von Biramlo nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch übergeht.
Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Biramlo hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In einer Studie mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit 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.

Amlodipin kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Besonders zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

In einer klinischen Studie mit 200 Probanden, die mit der fixen Kombination Bisoprolol und Amlodipin behandelt wurden, wurden außerdem die folgenden Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „Unbekannt“ berichtet:
peptische Ulzera, verschwommenes Sehen, Kältegefühl an den Extremitäten, Sinusbradykardie, Nephrolithiasis, peripheres Ödem, verminderte Aktivität, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Biramlo® Tabletten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie, Thrombozytopenie	–	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	–	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	–	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen (Insomnie), Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
	Albträume, Halluzinationen	Selten	–
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	–	Gelegentlich
	Verwirrtheit	–	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Häufig[1)]	Häufig
	Synkope	Selten	Gelegentlich
	Somnolenz	–	Häufig
	Tremor, Dysgeusie, Hypoästhesie, Parästhesien	–	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus (muskuläre Hypertonie), periphere Neuropathie	–	Sehr selten
	Extrapyramidale Erkrankung	–	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Verminderter Tränenfluss (zu beachten, wenn der Patient Kontaktlinsen trägt)	Selten	–
	Konjunktivitis	Sehr selten	–
	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)	–	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörungen	Selten	–
	Tinnitus	–	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Bradykardie, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, AV-Überleitungsstörungen	Gelegentlich	–
	Palpitationen	–	Häufig
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)	–	Gelegentlich
	Myokardinfarkt	–	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	Häufig	–
	Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush)	–	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Vaskulitis	–	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese	Gelegentlich	–
	Allergische Rhinitis	Selten	–
	Dyspnoe	–	Häufig
	Husten, Rhinitis	–	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)	Häufig	Häufig
	Bauchschmerzen, Dyspepsie	–	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	–	Gelegentlich
	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	–	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	Selten	Sehr selten[2)]
	Ikterus	–	Sehr selten[2)]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Ausschlag)	Selten	–
	Alopezie	Sehr selten	Gelegentlich
	Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria	–	Gelegentlich
	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität	–	Sehr selten
	Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen	Sehr selten	–
	Toxische epidermale Nekrolyse	–	Nicht bekannt

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Bisoprolol	Amlodipin
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	Gelegentlich	–
	Knöchelschwellungen	–	Häufig
	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen	–	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	–	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	–	Gelegentlich
	Potenzstörungen	Selten	–
	Gynäkomastie	–	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Gelegentlich[1)]	Häufig
	Müdigkeit	Häufig[1)]	Häufig
	Ödeme	–	Sehr häufig
	Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	–	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Triglyceridwerte	Selten	–
	Erhöhte Leberenzymwerte	Selten[3)]	Sehr selten[2)]
	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	–	Gelegentlich

[1)] Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 – 2 Wochen.
[2)] In den meisten Fällen mit Cholestase
[3)] ALAT, ASAT

4.9 Überdosierung

Symptome
Die häufigsten Anzeichen die bei einer Überdosierung mit Betablockern erwartet werden, sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren möglicherweise sehr empfindlich.

Die vorliegenden Daten für Amlodipin lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24 – 48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung
Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Biramlo gestoppt und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden. Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Betablocker, sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen in Betracht gezogen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Orciprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Unter bestimmten Umständen kann das Legen eines transvenösen Herzschrittmachers notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeit und gefäßverengenden Substanzen. Auch die intravenöse Gabe von Glucagon kann sinnvoll sein. Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Die intravenöse Gabe von Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden und eine Infusionsbehandlung mit Orciprenalin erhalten oder es sollte ein transvenöser Herzschrittmacher gelegt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Arzneimitteln sowie Vasodilatatoren.

Bronchospasmus: Verabreichung von bronchialerweiternden Arzneimitteln, wie z. B. Orciprenalin, $Beta_2$-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Begrenzte Daten lassen vermuten, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten; selektiver Beta-Rezeptorenblocker und andere Antihypertonika, ATC-Code: C07FB07

Bisoprolol

Bisoprolol ist ein hochselektiver $Beta_1$-Rezeptorenblocker ohne intrinsische stimulierende und relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den $Beta_2$-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den $Beta_2$-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der $Beta_2$-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die $Beta_1$-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz verlangsamt Bisoprolol den Herzschlag und verringert das Schlagvolumen, so dass das Herzauswurfvolumen und der Sauerstoffverbrauch vermindert sind. Bei chronischer Verabreichung nimmt

der anfänglich erhöhte periphere Widerstand ab.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanal-Blocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert jedoch die gesamte ischämische Belastung durch die zwei folgenden Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

2. Der Wirkmechanismus von Amlodipin umfasst wahrscheinlich auch eine Dilatation der Hauptkoronararterien und Koronararteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Verbrauchs von Glycerintrinitrat (Nitroglycerin)-Tabletten.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Plasma-Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Pharmakodynamische Wirkungen von Biramlo

Diese Kombination erhöht die antihypertensive Wirkung durch komplementäre Wirkungsmechanismen der beiden Wirkstoffe: vasoselektiver Effekt des Calciumkanalblockers Amlodipin (Verminderung des peripheren Widerstands) und kardioselektiver Betablocker Bisoprolol (Verminderung des Herzauswurfvolumens).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung

Bisoprolol

Nach Einnahme wird Bisoprolol resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol liegt bei ca. 30 %.

Amlodipin

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 21 l/kg. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass zirkulierendes Amlodipin bis zu 97,5 % an Plasmaproteine gebunden wird. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation, Elimination

Bisoprolol

Bisoprolol wird über zwei Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt. 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend über die Nieren eliminiert. Die verbleibenden 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 10 bis 12 Stunden.

Amlodipin

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, wobei 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten im Urin ausgeschieden werden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und unabhängig vom Alter.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Da Bisoprolol in gleichem Ausmaß über die Nieren und die Leber eliminiert wird, ist normalerweise keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz erforderlich.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Amlodipin-Clearance, was zu einer verlängerten Halbwertzeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Studienteilnehmern ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Kombination Bisoprolol/Amlodipin

Es wurde eine Interaktionsstudie mit 22 gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Es wurde eine leichte Erhöhung der Exposition für Bisoprolol und Amlodipin (~ 10 %) beobachtet wenn beide Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden, dieser Anstieg hat jedoch keine klinische Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol

Die präklinischen Daten – basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Kanzerogenität – ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen. Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/feto-toxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.
Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Biramlo 5 mg/5 mg Tabletten
60 Monate

Biramlo 5 mg/10 mg Tabletten
60 Monate

Biramlo 10 mg/5 mg Tabletten
48 Monate

Biramlo 10 mg/10 mg Tabletten
60 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Biramlo 5 mg/5 mg Tabletten
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Biramlo 5 mg/10 mg Tabletten
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Biramlo 10 mg/5 mg Tabletten
Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Biramlo 10 mg/10 mg Tabletten

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 30, 60 oder 100 Tabletten in OPA/Al/PVC-Al-Blisterpackungen mit Umkarton.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Biramlo 5 mg/5 mg Tabletten:
90306.00.00

Biramlo 5 mg/10 mg Tabletten:
90307.00.00

Biramlo 10 mg/5 mg Tabletten:
90308.00.00

Biramlo 10 mg/10 mg Tabletten:
90309.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28 Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt