

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten

Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol-hemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

*Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol-hemifumarat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten*

rosa-weiß, rund, bikonvex, mit einer spindelförmigen Teilungsrille auf beiden Seiten. Die spindelförmige Teilungsrille auf beiden Seiten der Tablette dient nicht zum Teilen der Tablette.

*Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten*

rötlich-grau, rund, bikonvex, mit einer spindelförmigen Teilungsrille auf beiden Seiten. Die spindelförmige Teilungsrille auf beiden Seiten der Tablette dient nicht zum Teilen der Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg bzw. Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg 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 Bisoprolol dura plus können bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Bisoprolol-hemifumarat oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt ist.

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

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

#### Niereninsuffizienz

Bei gleichzeitig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination des HCT-Anteils von Bisoprolol dura plus vermindert, so dass gegebenenfalls die niedrigere Dosisform, Bisoprolol dura plus 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 Bisoprolol dura plus 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

Bisoprolol dura plus darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol, 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 pro Minute vor Behandlungsbeginn
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- schwerer Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min und/oder Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- akuter Glomerulonephritis
- Koma und Präkoma hepaticum
- therapieresistenter Hypokaliämie
- schwerer Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- Gicht

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Bisoprolol dura plus 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 gleichzeitig 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

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

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder Augenschmerzen, die in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auftreten. Ein unbehandeltes sekundäres Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augennendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines sekundären Winkelverschlussglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

#### 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).

# Bisoprolol dura plus Filmtabletten

## Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Bisoprolol dura plus abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

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 Elektrolyt-haushalt 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 dura plus 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 Bisoprolol dura plus sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Calcium), Kreatinin und Harnstoff, die Blutfette (Cholesterin und Triglyceride), Harnsäure und Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

## Hinweis

Während der Behandlung mit Bisoprolol dura plus 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 Reflextachykardien 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.

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 dura plus abzubrechen.

Die Anwendung von Bisoprolol dura plus 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 Kontraktibilität, der atrio-ventrikulären 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. Methyl dopa, 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: Bisoprolol dura plus 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 eines Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika verabreicht 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 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 Reflex tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (s. a. Abschnitt 4.4.).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit. Verlangsamung der Herzfrequenz. Sollte sich während der Therapie mit Bisoprolol dura plus 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 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 Bisoprolol dura plus abgeschwächt werden.

Erhöhte Kaliumverluste können bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprolol dura plus mit Glucocorticoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemid oder Laxantien auftreten.

Cholestyramin, Colestipol: Reduziert die Resorption der Hydrochlorothiazid-Komponente von Bisoprolol dura plus.

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 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  $\beta_1$ -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 Bisoprolol dura plus wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da ein Thiazid diuretikum enthalten ist.

### Stillzeit

Bisoprolol fumat 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 dura plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Bisoprolol dura plus 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 ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  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)

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

### Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

### 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

### 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

Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, 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, Haarausfall, kutaner Lupus erythematoses

# Bisoprolol dura plus Filmtabletten

## **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)

## **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 Abschnitt 4.4 und 5.1).

\* 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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 vasostriktorisch 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-Rezeptorenblocker und Diuretikum Thiazid

ATC-Code: C07BB07

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der in Bezug auf Lipophilie und Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol ist ein hochselektiver, herzspezifischer  $\beta_1$ -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 (~ 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**

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 ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) 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  $C_{\text{max}}$  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 Futteraufnahme 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  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Calciumhydrogenphosphat

Filmüberzug  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Dimeticon 100  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus einer Polyvinylchloridschicht und einer Aluminiumdeckfolie.  
Packungen mit 30, 50, 100 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatri Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol dura plus 5 mg/12,5 mg Filmtabletten: 59799.00.00  
Bisoprolol dura plus 10 mg/25 mg Filmtabletten: 59799.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Mai 2004  
Datum der letzten Verlängerung:  
13. August 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt