

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> BisoDipin® 5 mg/5 mg Tabletten BisoDipin® 5 mg/10 mg Tabletten BisoDipin® 10 mg/5 mg Tabletten BisoDipin® 10 mg/10 mg Tabletten</p> <p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> <u>BisoDipin 5 mg/5 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>BisoDipin 5 mg/10 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>BisoDipin 10 mg/5 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p><u>BisoDipin 10 mg/10 mg Tabletten</u> Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u> Die empfohlene Dosis von BisoDipin ist eine Tablette täglich. Die feste Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet. Vor Umstellung auf BisoDipin sollten die Patienten auf stabile Dosen der gleichzeitig eingenommenen Einzelkomponenten eingestellt sein. Die Dosis von BisoDipin sollte auf den Dosen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung basieren. Sollte eine Änderung der Dosierung einer der Wirkstoffe der festen 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.</p> <p><u>Ältere Menschen</u> Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollte eine Erhöhung der Dosis mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p><u>Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</u> 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 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt;20 ml/min) sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden.</p> <p><u>Eingeschränkte Leberfunktion</u> 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 Patienten mit schwerer Le-</p>	<p>berfunktionsstörung darf eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol nicht überschritten werden. <i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von BisoDipin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. BisoDipin wird zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.</p> <p><u>Art der Anwendung</u> BisoDipin Tabletten sollten morgens eingenommen werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie sollten mit Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.</p> <p><b>4.3 Gegenanzeigen</b> <u>Die Bisoprolol-Komponente betreffend:</u> – Akute Herzinsuffizienz oder während Episoden einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit ionotropen Substanzen erfordert – Kardiogener Schock – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher) – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – 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 Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4) – Metabolische Azidose</p> <p><u>Die Amlodipin-Komponente betreffend:</u> – Schwere Hypotonie. – Schock (einschließlich kardiogenem Schock). – Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.</p> <p><u>BisoDipin betreffend:</u> – Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol, Amlodipin, Dihydropyridin-Derivaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung</b> Vorausgesetzt, dies ist nicht klar indiziert, sollte die Behandlung mit BisoDipin auf-</p>
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Tablette</p> <p><i>5 mg/5 mg Tabletten:</i> weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten (Durchmesser: 6,7–7,1 mm, Höhe: 3,0–5,0 mm).</p> <p><i>5 mg/10 mg Tabletten:</i> weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung "CS" auf einer Seite (Durchmesser: 10,0–10,2 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm).</p> <p><i>10 mg/5 mg Tabletten:</i> weiße, ovale, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite (Länge: 13,0–13,3 mm, Breite: 8 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm). Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.</p> <p><i>10 mg/10 mg Tabletten:</i> weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchkerbe auf einer Seite (Durchmesser: 10,0–10,2 mm, Höhe: 3,4–5,0 mm). Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.</p> <p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> BisoDipin wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, die bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Bisoprolol und Amlodipin im selben Dosierungsbereich wie in der Kombination eingestellt sind.</p>		

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

grund der Bisoprolol-Komponente - insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Herzens führen kann.

Bei Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit BisoDipin sollte aufgrund der Bisoprolol-Komponente eine regelmäßige Überwachung erfolgen.

Bisodipin darf aufgrund der Bisoprolol-Komponente nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- Strenghem 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
- Peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, mit Klasse I-Antiarrhythmika 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 von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, die zu Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflex tachykardien 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<sub>2</sub>-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 Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

### Thyreotoxikose

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

### Hypertensive Krise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei hypertensiver Krise wurde nicht untersucht.

### Patienten mit Herzinsuffizienz

Aufgrund der Amlodipin-Komponente sollten Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht behandelt werden. In einer placebo-kontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) war die Häufigkeit von Lungenödem in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebogruppe. 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 Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher 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 können eine langsame Dosistitration sowie eine enghesige Überwachung notwendig sein.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei diesen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Anwendung von BisoDipin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

#### Die Bisoprolol-Komponente betreffend:

#### Nicht empfohlene Kombinationen

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

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die Kombinationstherapie mit 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 zu verabreichende Kombinationen

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Nifedipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine weitere 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 atrioventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

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

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

<p>Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.</p>	<p><u>Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin</u></p>	<p>crolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.</p>
<p>Parasympathomimetika: Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.</p>	<p><i>CYP3A4-Inhibitoren:</i> Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteas-einhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroli-de wie z. B. Erythromycin oder Clarithro-mycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodi-pinexposition mit einem daraus resultieren-den erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren aus-geprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung not-wendig werden.</p>	<p><i>Simvastatin:</i> Die gleichzeitige Mehrfach-gabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simva-statin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.</p>
<p>Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der beta-Adrenorezeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.</p>	<p><i>CYP3A4-Induktoren:</i> Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwen-dung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum per-foratum]) könnte zu verminderten Plasma-spiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.</p>	<p><i>Ciclosporin:</i> Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkun-gen mit Ciclosporin und Amlodipin an ge-sunden Probanden oder anderen Patienten-gruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei de-nen variable Anstiege der Talspiegelkon-zentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwo-gen und, falls erforderlich, eine Dosisre-duktion von Ciclosporin vorgenommen werden.</p>
<p>Narkosemittel: Verminderung einer Re-flex tachykardie und Verstärkung des Risi-kos für Hypotonie (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie, siehe auch Ab-schnitt 4.4).</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Amlodi-pin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Biover-fügbarekeit von Amlodipin bei einigen Pati-enten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.</p>	<p>In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.</p>
<p>Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atri-oventrikulären Überleitungszeit.</p>	<p><i>Dantrolen (Infusion):</i> Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und in-travenösem Dantrolen letales Kammer-flimmern und Kreislaufkollaps in Verbin-dung mit Hyperkaliämie beobachtet. Auf-grund des Hyperkaliämierisikos wird em-pfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calci-umkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie be-handelt werden.</p>	<p><b>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b></p>
<p>Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wir-kung von Bisoprolol vermindern.</p>	<p><u>Einfluss von Amlodipin auf andere Arznei-mittel</u></p>	<p><u>Schwangerschaft</u> BisoDipin sollte nicht während der Schwangerschaft 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.</p>
<p>Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisop-rolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.</p>	<p>Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Arzneimittel mit blut-drucksenkenden Eigenschaften.</p>	<p>Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich schädigend auf Schwangerschaft und/oder Fe-tus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemei-nen vermindern Betablocker die Plazenta-perfusion. Hierdurch kann es zu Wachs-tumsstörungen, intrauterinem Tod, Fehlge-burten oder vorzeitigen Wehen kommen. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablo-cker erforderlich ist, so sind beta<sub>1</sub>-selektive Betablocker zu bevorzugen.</p>
<p>Sympathomimetika, die sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Die gleichzeitige Anwendung mit Bisoprolol kann die durch alpha-Adrenozeptoren vermittelten vaskon-strictorischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskieren, wodurch es zum Anstieg des Blutdrucks kommt. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.</p>	<p><i>Tacrolimus:</i> Es besteht das Risiko eines er-höhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig ge-klärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimus-spiegel im Blut überwacht und die Ta-</p>	<p>Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung ein-gesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf</p>
<p>Die gleichzeitige Anwendung mit Antihy-pertensiva sowie mit anderen Wirkstoffen mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hy-potonie erhöhen.</p>	<p><u>Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:</u></p>	
<p>Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykar-dien.</p>		
<p>Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmern): Verstärkung der blutdruck-senkenden Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.</p>		
<p><u>Die Amlodipin-Komponente betreffend:</u></p>		

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

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 beim Menschen 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 BisoDipin nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen.

#### Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern 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

BisoDipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr

oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse 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. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	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 (Schlaflosigkeit), Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alpträume, Halluzinationen	Selten	-
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	-	Gelegentlich
	Verwirrtheit	-	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Synkope	Selten	Gelegentlich
	Schläfrigkeit	-	Häufig
	Tremor, Geschmacksstörungen, Hypästhesien, Parästhesien	-	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus (Hypertension), periphere Neuropathie	-	Sehr selten
Augenerkrankungen	Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)	Selten	-
	Konjunktivitis	Sehr selten	-
	Sehstörungen (einschließlich Diplopia)	-	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hörstörungen	Selten	-
	Tinnitus	-	Gelegentlich
Herzkrankheiten	Bradykardie	Gelegentlich	-
	Verstärkung einer Herzinsuffizienz	Gelegentlich	-
	AV-Überleitungsstörungen	Gelegentlich	-
	Palpitationen	-	Häufig
	Arrhythmie, (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	-	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Myokardinfarkt	-	Sehr selten
	Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten	Häufig	-

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

	Hautrötung mit Wärmegefühl	–	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
	Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme (meist im Zusammenhang mit Cholestase)	–	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Exanthem)	Selten	–
	Alopezie, Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern oder zu psoriasisformen Exanthemen führen.	Sehr selten	Gelegentlich
	Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Exanthem, Urtikaria	–	Gelegentlich
	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit	–	Sehr selten
	Hautausschlag	Selten	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschwäche	Gelegentlich	–
	Knöchelschwellung	–	Häufig
	Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen	–	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	–	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Potenzstörungen (Impotenz)	Selten	Gelegentlich
	Gynäkomastie	–	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächegefühl (Asthenie)	Gelegentlich	Häufig
	Müdigkeit	Häufig	Häufig
	Ödeme	–	Sehr häufig
	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	–	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Triglyzerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)	Selten	–
	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	–	Gelegentlich

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom im Zusammenhang mit einer Amlodipin-Therapie berichtet.

#### 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Betablockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisopro-

lol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren möglicherweise sehr empfindlich.

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

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

## Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit BisoDipin 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 Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann das Legen eines transvenösen Herzschrittmachers notwendig sein.

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

**AV-Block (II. oder III. Grades):** Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden. Falls angebracht, sollte ein transvenöser Herzschrittmacher gelegt werden.

**Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz:** Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Medikamenten sowie Vasodilatoren.

**Bronchospasmen:** Verabreichung von bronchialerweiternden Medikamenten, wie z. B. Isoprenalin, beta<sub>2</sub>-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 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Limitierte Daten lassen vermuten, dass Bisoprolol schlecht dialysierbar ist. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse 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<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den beta<sub>2</sub>-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. zu den an der enzymatischen Stoffwechselregulation beteiligten beta<sub>2</sub>-Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der beta<sub>2</sub>-rezeptorvermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die beta<sub>1</sub>-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 Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen durch die Zellmembran in den Herzmuskelzellen und den glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Calciumkanalblocker oder Calciumantagonist).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkten erschlaffenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch die folgenden beiden Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert periphere 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. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der großen koronaren Arterien und der koronaren Arteriolen, 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 Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastungsdauer, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie der Zeit bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

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

### Pharmakodynamische Effekte des Kombinationsprodukts

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Resorption, Verteilung

#### Bisoprolol

Nach oraler Gabe 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 oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut 6 bis 12 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf etwa 64 bis 80 % geschätzt. Das Verteilungsvolumen

# BisoDipin® 5 mg/5 mg; -5 mg/10 mg; -10 mg/5 mg; -10 mg/10 mg Tabletten

men beträgt etwa 21 l/kg. In *in vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind. 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 renal eliminiert. Die verbleibenden 50% werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 10-12 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. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

## 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 Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

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

### *Ältere Patienten*

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Bisoprolol

Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, 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 Futtermittelaufnahme und Gewichtsabnahme) und embryofetotoxische 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<sup>2</sup>) 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 Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen 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 ebensoviel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen klinischen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) 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 Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliester (OPA/Al/PVC-Al-Folie): 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-266  
E-Mail: info@tad.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

<i>BisoDipin</i>	5 mg/5 mg	Tabletten:
		92344.00.00
<i>BisoDipin</i>	5 mg/10 mg	Tabletten:
		92345.00.00
<i>BisoDipin</i>	10 mg/5 mg	Tabletten:
		92346.00.00
<i>BisoDipin</i>	10 mg/10 mg	Tabletten:
		92347.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29.04.2016

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig