

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

5 mg Filmtabletten

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 1,24 mg Lactose-Monohydrat.

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 2,48 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

Gelbe, runde Filmtabletten mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS5“. Die Filmtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

Aprikotfarbene, runde Filmtabletten mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS10“. Die Filmtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
- Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die Behandlung mit niedrigen Dosen einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. In jedem Fall sollte die Dosierung individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz und dem Behandlungserfolg, festgelegt werden.

Bluthochdruck/Angina pectoris

Erwachsene

Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen. Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 5 mg täglich zu beginnen. Bei leichteren Formen der Hypertonie (diastolischer Blutdruck bis zu 105 mmHg) kann die Behandlung mit einmal täglich 2,5 mg ausreichend sein. Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die übliche Dosierung beträgt 1-mal täglich 10 mg, die maximale empfohlene Dosis 20 mg pro Tag.

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Therapie mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol in der Pädiatrie. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen werden.

Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichter oder mittlerer Ausprägung ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololfumarat nicht überschritten werden.

Die Erfahrung mit der Einnahme von Bisoprolol bei Dialysepatienten ist begrenzt und es gibt keine Hinweise auf eine notwendige Änderung des Dosierungsschemas.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

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. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. Halbierung der Dosis im Wochenabstand).

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz (CHF)

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Betablocker, Diuretika und, falls geeignet, Herzglykosiden. Das Krankheitsbild des Patienten sollte stabil sein (ohne akute Dekompensation), wenn die Behandlung mit Bisoprolol begonnen wird.

Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

Eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie können während und nach der Titrationsphase auftreten.

Titrationphase

Bei der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine Titrationsphase erforderlich. Die Behandlung mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Aufdosierung nach folgendem Schema begonnen werden:

- 1,25 mg 1-mal täglich für 1 Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg 1-mal täglich für 1 weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 3,75 mg 1-mal täglich für 1 weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg 1-mal täglich für die 4 folgenden Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg 1-mal täglich für die 4 folgenden Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg 1-mal täglich als Erhaltungsdosis

Die maximale empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 10 mg.

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und der Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Derartige Symptome können schon innerhalb des 1. Tages nach Therapiebeginn auftreten.

Therapieänderungen

Wenn die maximale empfohlene Dosis nicht vertragen wird, ist eine schrittweise Dosisreduktion zu erwägen.

Falls eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten, empfiehlt es sich, die Dosierung der Begleitmedikation neu festzulegen. Es kann aber auch erforderlich sein, vorübergehend die Dosis von Bisoprolol zu reduzieren oder die Therapie mit Bisoprolol zu beenden.

Eine Wiederaufnahme bzw. Wiederaufdosierung von Bisoprolol sollte prinzipiell erwogen werden, wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat.

Dauer der Behandlung

Die Therapie der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist generell eine Langzeitbehandlung.

Wenn die Therapie beendet werden soll, empfiehlt sich eine schrittweise Verringerung der Dosis, da sich bei abruptem Absetzen der Zustand des Patienten akut verschlechtern kann. Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Therapie nicht abrupt abgesetzt werden. Eine schrittweise Dosisreduktion wird empfohlen.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Die Aufdosierung sollte daher bei dieser Patientengruppe mit erhöhter Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen, daher kann die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten morgens eingenommen werden und können zur Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollten mit etwas Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, mit erforderlicher i.v. inotroper Therapie
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- metabolischer Azidose
- schweren Formen von Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4),

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Behandlung mit Bisoprolol nicht abrupt beendet werden - es sei denn, dies ist eindeutig angezeigt -, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einleitung der Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol bedarf der regelmäßigen Überwachung. Zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Es besteht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit das Risiko eines Myokardinfarkts und plötzlichen Todes, wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Bisoprolol muss bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden.
- strengem Fasten
- Prinzmetal-Angina; es wurden Fälle von Koronarspasmen beobachtet. Trotz seiner hohen beta1-Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.
- Bronchospasmen (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen)
Bei Bronchialasthma 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 β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.
- laufender Desensibilisierungstherapie. Bisoprolol kann ebenso wie andere Betablocker sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Der therapeutische Einsatz von Adrenalin bringt unter Behandlung mit Bisoprolol nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Obwohl kardioselektive β_1 -Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe soll Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen muss die Behandlung mit Bisoprolol mit der niedrigsten, möglichen Dosis begonnen werden, und die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich neuer Symptome (z.B. Atemnot, Belastungsintoleranz, Husten) zu überwachen. 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 daher eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.
- Allgemeinanästhesie
Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung und Intubation sowie in der postoperativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Therapie mit Betablockern perioperativ nicht zu unterbrechen. 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 Betablocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Es existieren keine therapeutischen Erfahrungen mit Bisoprolol zur Herzinsuffizienzbehandlung bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen oder Funktionsstörungen:

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen
- Herzinfarkt in den letzten 3 Monaten

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

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

Unter Behandlung mit Bisoprolol können die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiert werden.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- und Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirksamen Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung des Arzneimittels Bisoprolol - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Bisoprolol - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Bisoprolol - 1 A Pharma enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel 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

Nicht empfohlene Kombinationen

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsüberleitung können negativ beeinflusst werden. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablocker-Therapie zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Blockierung führen.
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.
- zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann über eine Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Auswurfvolumen, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Bei abruptem Absetzen der genannten Arzneimittel kann, insbesondere vor Beendigung der Betablocker-Therapie, das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöht werden.

Mit besonderer Vorsicht anzuwendende Kombinationen

- Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung nimmt das Hypotonierisiko zu und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.
- Hypertonie, Angina pectoris: Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.
- topisch anzuwendende Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Bei kombinierter Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert und das Risiko für Bradykardien erhöht sein.
- Insulin und orale Antidiabetika: Der blutzuckersenkende Effekt wird verstärkt. Durch Blockade der Beta-Adrenorezeptoren können die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiert werden.
- Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie siehe auch Abschnitt 4.4).
- Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz und Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSARs können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol verringern.
- Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die 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 sowohl Beta- als auch Alpha-Rezeptoren stimulieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenorezeptor-vermittelten vasokonstriktorischen Effekte dieser Stoffe demaskieren und somit zu einer Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung einer vorbestehenden Claudicatio intermittens führen. Solche Wechselwirkungen sind bei nichtselektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine), kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Bei Kombination zu berücksichtigen

- Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Betablockers, aber auch erhöhtes Risiko für eine hypertensive Krise.
- Rifampicin: leichte Verringerung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglich aufgrund der Induktion von Arzneimitteln metabolisierenden Leberenzymen. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Kreislaufstörungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder den Fetus/das Neugeborene auswirken.

Generell vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauteriner Wachstumsverzögerung, Tod des Feten, Fehlgeburt oder vorzeitiger Wehentätigkeit kommen. Unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie oder Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Sofern die Behandlung mit einem Betablocker in der Schwangerschaft erforderlich ist, sind β_1 -selektive Adrenorezeptorenblocker zu bevorzugen.

Bisoprolol wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, eine Anwendung ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Therapie mit Bisoprolol als erforderlich angesehen wird, wird eine Überwachung der uteroplazentaren Durchblutung und des fetalen Wachstums empfohlen. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus wird die Erwägung von Therapiealternativen empfohlen. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertreten von Bisoprolol in die menschliche Muttermilch oder zur Unbedenklichkeit einer Exposition des Neugeborenen gegenüber Bisoprolol vor. Daher wird das Stillen während der Behandlung mit Bisoprolol nicht empfohlen.

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

Es wurden keine gezielten Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In einer Studie mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde die Fahrtüchtigkeit durch Bisoprolol nicht herabgesetzt. Trotzdem kann aufgrund individuell unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung oder bei Änderungen der Medikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen, Schlafstörungen

Selten: Albträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*

Selten: Synkope

Augenerkrankungen

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)

Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Herz- und Kreislauf-Erkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

Häufig: Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verstärkung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Sehr selten: thorakale Schmerzen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese

Selten: allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem)

Sehr selten: Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen; Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit*

Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Untersuchungen

Selten: erhöhte Triglycerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)

* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Therapie bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris auf. Sie sind in der Regel mild und verschwinden in der Regel innerhalb von 1-2 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

Symptome

Bei Überdosierung (z. B. einer Tagesdosis von 15 mg statt 7,5 mg) wurde über AV-Blockierungen 3. Grades, Bradykardie und Schwindelgefühle berichtet. Im Allgemeinen sind die häufigsten zu erwartenden Anzeichen einer Betablocker-Überdosierung Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet. Die betroffenen Patienten litten unter Bradykardie und/oder Hypotonie; alle Patienten erholten sich jedoch. Bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Bisoprolol-Einzeldosis bestehen große interindividuelle Schwankungen, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich besonders empfindlich reagieren. Daher ist es notwendig, die Behandlung dieser Patienten mit einer allmählichen Aufdosierung entsprechend dem in Abschnitt 4.2 angegebenen Schema zu beginnen.

Maßnahmen

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol beendet und eine supportive und symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Entsprechend den zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol und den Empfehlungen für andere Betablocker sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, soweit klinisch erforderlich.

- Bradykardie: intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann ein passagerer Herzschrittmacher notwendig sein.
- Hypotonie: intravenöse Gabe von Flüssigkeit und Vasokonstriktoren. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.
- AV-Block (2. oder 3. Grades): Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und sollten mit Isoprenalin-Infusionen oder durch Legen eines passageren Herzschrittmachers behandelt werden.
- Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotrop wirkenden Substanzen und Vasodilatoren.
- Bronchospasmus: Gabe von Bronchodilatoren wie z. B. Isoprenalin, β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.
- Hypoglykämie: intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker, selektiv
ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver β_1 -Adrenorezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften.

Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den β_2 -Rezeptoren in der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur sowie den an der Stoffwechselregulation beteiligten β_2 -Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer

Beeinflussung des Atemwegswiderstandes oder der β_2 -rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bisoprolol weist keine ausgeprägte negativ inotrope Wirkung auf.

Bisoprolol erreicht seine maximale Wirkung 3-4 Stunden nach oraler Einnahme. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10-12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe. Die maximale antihypertensive Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

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. Unter anderem wird die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Wirkungsmechanismus für die antihypertensive Wirkung der β -Rezeptorenblocker diskutiert.

Bisoprolol unterdrückt die Antwort auf sympathoadrenerge Aktivität durch die Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren. Dies verursacht eine Verlangsamung des Herzschlags und eine Verringerung der Kontraktilität und führt somit zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch, welcher bei Angina pectoris mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit den erwünschten Effekt darstellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Indikation Herzinsuffizienz wurde in der CIBIS-II-Studie untersucht. In diese Studie wurden insgesamt 2.647 Patienten eingeschlossen, 83 % (n = 2.202) wurden der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) in der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile, symptomatische Herzinsuffizienz (EF $\leq$ 35 % bei der echokardiographischen Messung). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % gesenkt (relative Reduktion um 34 %). Zudem wurde eine Abnahme der Häufigkeit von plötzlichen Todesfällen (3,6 % vs. 6,3 %; relative Abnahme 44 %) und von Klinikeinweisungen aufgrund Herzinsuffizienz (12 % vs. 17,6 %; relative Abnahme 36 %) beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Status der Patienten gemäß der NYHA-Klassifizierung. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase der Bisoprolol-Therapie wurden Klinikeinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter Dekompensation (4,97 %) erforderlich; dies war jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe mit 0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %. Die Anzahl der tödlichen oder zu bleibender Behinderung führenden Schlaganfälle betrug während der gesamten Studiendauer 20 in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1.010 Patienten im Alter von $\geq$ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurfraction $\leq$ 35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6-24 Monate lang mit einer Kombination von Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie anfangs eine 6-monatige Therapie mit entweder Bisoprolol oder Enalapril erhalten hatten.

Es ergab sich eine tendenziell häufigere Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol während der 6-monatigen Initialtherapie eingesetzt worden war. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Auswertung gemäß Protokoll nicht gezeigt werden; aber die beiden Strategien zur Initialbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz führten zu einer vergleichbaren Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts Tod oder Krankenhauseinweisung bis zum Ende der Studie (32,4 % nach Initialbehandlung mit Bisoprolol vs. 33,1 % nach Initialbehandlung mit Enalapril im Per-Protokoll-Kollektiv). Diese Studie zeigte, dass Bisoprolol alternativ bei älteren Patienten mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Bei akuter Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz setzt Bisoprolol Herzfrequenz und Schlagvolumen herab und vermindert so das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei längerfristiger Anwendung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Gefäßwiderstand ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme wird Bisoprolol zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsquote ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Der First-Pass-Effekt beträgt $\leq 10\%$. Daraus resultiert eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 90 % nach oraler Gabe.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30 %, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über 2 gleichwertige Wege aus dem Körper eliminiert.

Die Substanz wird zu 50 % in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert.

Da Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich (siehe auch Punkt 4.2, „Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz“). Die Gesamt-Clearance ca. 15 l/h. Entsprechend der Plasmahalbwertszeit von 10-12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei 1-mal täglicher Gabe erzielt (siehe auch Punkt 5.1).

Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppen

Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Nieren und die Leber erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) zeigte sich eine Erhöhung der Bisoprolol-Plasmaspiegel und eine Verlängerung der Halbwertszeit verglichen mit gesunden Probanden. Unter Steady-State-Bedingungen betrug die maximale Plasmakonzentration bei einmal täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten – basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität oder Kanzerogenität – ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Reproduktion

In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Bisoprolol keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder auf das Fortpflanzungsverhalten.

Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat
- mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA/ALU/PVC/ALU-Blisterpackungen und in einem Umkarton verpackt.

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

Packungen mit 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

Packungen mit 30, 50, 60, 90 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

38603.00.00

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

38603.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Bisoprolol 5 - 1 A Pharma

Datum der Erteilung der Zulassung:

27. Februar 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

16. September 2008

Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Februar 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der 1 A Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Bisoprolol 10 - 1 A Pharma

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 männlichen Probanden ergab für Bisoprolol 10 - 1 A Pharma im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
$C_{\max}$ [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	$38,23 \pm 4,93$	$37,65 \pm 5,17$
$t_{\max}$ [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	$2,74 \pm 0,58$	$2,81 \pm 0,82$
$AUC_{(0-t)}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve	$558,48 \pm 100,50$	$537,59 \pm 100,31$
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve	$580,07 \pm 101,50$	$563,71 \pm 99,75$

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Bisoprolol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

