

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

BisoHEXAL 1,25 mg Filmtabletten
BisoHEXAL 2,5 mg Filmtabletten
BisoHEXAL 3,75 mg Filmtabletten
BisoHEXAL 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BisoHEXAL 1,25 mg

Jede Filmtablette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat.

BisoHEXAL 2,5 mg

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.

BisoHEXAL 3,75 mg

Jede Filmtablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat.

BisoHEXAL 7,5 mg

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

BisoHEXAL 1,25 mg/ -2,5 mg/ -3,75 mg

Jede Filmtablette enthält 1,2 mg Lactose (als Monohydrat).

BisoHEXAL 7,5 mg

Jede Filmtablette enthält 1,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

BisoHEXAL 1,25 mg

Weiß, runde Filmtablette mit der Prägung „BIS 1,25“ auf einer Seite.

BisoHEXAL 2,5 mg

Weiß, runde Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung „BIS 2,5“ auf einer Seite.

Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

BisoHEXAL 3,75 mg

Gelb-weiß, runde Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung „BIS 3,75“ auf einer Seite.

Die Filmtablette kann in drei gleiche Dosen geteilt werden.

BisoHEXAL 7,5 mg

Gelbe, runde Filmtablette mit Bruchkerbe und der Prägung „BIS 7,5“ auf einer Seite.

Die Filmtablette kann in drei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Stabile chronische Herzinsuffizienz (CHF)

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker 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.

Titrationphase

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

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

Die maximale empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg.

Eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie kann während und nach der Titrationphase auftreten.

Während der Titrationphase wird eine engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und der Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Derartige Symptome können schon innerhalb des ersten 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 auftritt, 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.

Behandlungsdauer

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

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Zustandsverschlechterung führen kann. Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Behandlung nicht plötzlich abgesetzt werden. Es wird empfohlen, die Tagesdosis schrittweise zu reduzieren.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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 erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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:

- 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
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- 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)
- metabolischer Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung einer 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 kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Bronchialasthma), chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]). Obwohl kardioselektive (beta₁) Betablocker möglicherweise einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betablocker, sollten diese, wie alle Betablocker, bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vermieden werden, es sei denn, es gibt zwingende klinische Gründe für ihre Anwendung. Wenn solche Gründe vorliegen, kann dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Behandlung mit Bisoprolol mit der niedrigstmöglichen Dosis begonnen und die Patienten sorgfältig auf neue Symptome (z. B. Atemnot, Belastungsunverträglichkeit, Husten) überwacht werden. Bei Bronchialasthma oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des Beta₂-Sympathomimetikums erforderlich machen.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Palpationen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Bisoprolol kann ebenso wie andere Betablocker sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Epinephrin entfaltet möglicherweise nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.
- AV-Block 1. Grades
- 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.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)

- **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 über die Betablockade unterrichtet sein, da es durch potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien und zur Dämpfung von Reflextachykardien und den Reflexmechanismen zur Kompensation von Blutverlusten kommen kann. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

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- oder Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörung
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankungen
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankung
- Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate

Die Anwendung des Arzneimittels BisoHEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von BisoHEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

BisoHEXAL 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 atrio-ventrikuläre Erregungsüberleitung können negativ beeinflusst werden. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablocker-Therapie zu schwerer 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 atrio-ventrikuläre 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 Betablockertherapie, 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.

- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Der Effekt auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.
- Topische anzuwendende Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Bei kombinierter Anwendung kann die atrio-ventrikuläre 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 s.a. Abschnitt 4.4)
- Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz und Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.
- Nicht-steroidale 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.
- Sympathomimetika die sowohl Beta- als auch Alpharezeptoren 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 nicht-selektiven 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.
- Ergotaminderivate: Exazerbation peripherer Kreislaufstörungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf die 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 Beta₁-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 ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Deshalb wird das Stillen während der Behandlung mit Bisoprolol nicht empfohlen.

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

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 Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung, bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Selten: Synkope

Augenerkrankungen

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

Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Häufig: Verstärkung einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie (insbesondere bei Patienten mit Herzerkrankung)

Gelegentlich: orthostatische Hypotension

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 wie z. B. 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: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

Untersuchungen

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

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 (II. oder III. 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, Beta₂-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.
- Hypoglykämie: intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptoren-Blocker, selektiv.

ATC-Code: C07AB07

Wirkungsmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta₁-Adrenorezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den Beta₂-

Rezeptoren in der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur sowie den an der Stoffwechselregulation beteiligten Beta₂-Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes oder der Beta₂-vermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die Beta₁-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bisoprolol wird angewendet zur Behandlung der Hypertonie, Angina pectoris und Herzinsuffizienz. Wie auch bei den anderen Beta₁-Rezeptorblockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasmapreninaktivität merklich herabsetzt.

Antianginöser Wirkmechanismus: Bisoprolol unterdrückt durch Blockade der kardialen Betarezeptoren die Reaktionen auf eine sympathische Stimulation. Dies bewirkt eine Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität und vermindert somit den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

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 ≤ 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 ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurfraction ≤ 35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensinrezeptor-Blockern 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 oraler Einnahme wird Bisoprolol resorbiert und hat eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 90 %.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Die Gesamt-Clearance ca. 15 l/h. Entsprechend der Plasmahalbwertszeit von 10-12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe erzielt.

Bisoprolol wird über zwei 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.

Linearität/Nicht-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 chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) ist der Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit länger als bei gesunden Probanden. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration im Gleichgewichtszustand 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität oder Kanzerogenität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie andere Betablocker auch zeigte Bisoprolol in hoher Dosierung maternale (verminderte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Anzahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)

*zusätzlich BisoHEXAL 3,75 mg/- 7,5 mg
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingelegt sind.

BisoHEXAL 1,25 mg: Packungen mit 20 und 100 Filmtabletten
BisoHEXAL 2,5 mg: Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten
BisoHEXAL 3,75 mg/- 7,5 mg: Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

BisoHEXAL 2,5 mg/ -3,75 mg/ -7,5 mg

Die Filmtablette kann geteilt werden, indem man sie mit der Bruchkerbe nach oben auf eine harte Oberfläche legt und mit dem Daumen einen leichten Druck auf die Filmtablette ausübt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BisoHEXAL 1,25 mg

71878.00.00

BisoHEXAL 2,5 mg

71879.00.00

BisoHEXAL 3,75 mg

71880.00.00

BisoHEXAL 7,5 mg

71882.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

18. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

05. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig