1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol Accord Healthcare 2,5 mg Filmtabletten

Bisoprolol Accord Healthcare 5 mg Filmtabletten

Bisoprolol Accord Healthcare 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol Accord Healthcare 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Accord Healthcare 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Accord Healthcare 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol Accord Healthcare 2,5 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „b1“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Der Durchmesser der Tablette beträgt ca. 5,6 mm.

Bisoprolol Accord Healthcare 5 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „b2“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Der Durchmesser der Tablette beträgt ca. 7,2 mm.

Bisoprolol Accord Healthcare 10 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „b3“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Der Durchmesser der Tablette beträgt ca. 8,8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypertonie

Behandlung von stabiler chronischer Angina Pectoris

Behandlung von stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optionalen Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bisoprolol Accord Healthcare Filmtabletten sollten morgens mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Sie sollten mit etwas Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht zerkaut werden.

Dosierung

Behandlung von Hypertonie und chronischer stabiler Angina Pectoris

Erwachsene

Die Dosierung sollte individuell eingestellt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit 5 mg täglich einzuleiten. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich mit einer empfohlenen Höchstdosis von 20 mg täglich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) sollte eine Dosis von 10 mg einmal täglich nicht überschritten werden. Diese Dosierung kann eventuell auf zwei Einzeldosen verteilt werden.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich; es wird jedoch eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

Therapieabbruch

Die Behandlung sollte nicht abrupt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosierung sollte langsam vermindert werden, indem sie wöchentlich halbiert wird.

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz (CHF)

Erwachsene

Die Standardtherapie der CHF besteht aus einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Beta-Blocker, Diuretika und falls angebracht Herzglykosiden. Patienten sollten stabil sein (ohne akute Störungen) wenn die Behandlung mit Bisoprolol eingeleitet wird.

Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt in der Therapie chronischer Herzinsuffizienz über Erfahrung verfügt.

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

Titrationsphase

Bei der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine Titrationsphase erforderlich.

Die Bisoprolol-Therapie ist mit einer schrittweisen Aufdosierung nach folgendem Schema einzuleiten:

- 1,25 mg einmal täglich für eine Woche; wenn dies gut vertragen wird, Erhöhung auf

- 2,5 mg einmal täglich für eine weitere Woche; wenn dies gut vertragen wird, Erhöhung auf
- 3,75 mg einmal täglich für eine weitere Woche; wenn dies gut vertragen wird, Erhöhung auf
- 5 mg einmal täglich für die folgenden 4 Wochen; wenn dies gut vertragen wird, Erhöhung auf
- 7,5 mg einmal täglich für die folgenden 4 Wochen; wenn dies gut vertragen wird, Erhöhung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 10 mg pro Tag.

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und der Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Symptome können bereits innerhalb des ersten Tages nach Therapiebeginn auftreten.

Therapieänderungen

Wenn die maximale empfohlene Dosis nicht vertragen wird, kann eine schrittweise Dosisreduzierung in Erwägung gezogen werden.

Bei vorübergehender Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie wird eine erneute Überprüfung der Dosierung des Begleitmedikamentes empfohlen. Es kann auch erforderlich sein, die Dosis von Bisoprolol vorübergehend zu reduzieren oder den Abbruch der Therapie zu erwägen.

Die Wiederaufnahme und/oder Aufdosierung von Bisoprolol sollte immer in Erwägung gezogen, wenn der Patient wieder stabilisiert ist.

Falls der Abbruch der Therapie erwogen wird, empfiehlt sich eine schrittweise Verringerung der Dosis, da sich bei abruptem Absetzen der Zustand des Patienten akut verschlechtern kann.

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist im Allgemeinen eine Langzeittherapie.

Besondere Patientengruppen

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Die Aufdosierung bei diesen Patientengruppen sollte daher mit zusätzlicher Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich.

Kinder

Es liegen keine pädiatrischen Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol vor, daher kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Wenn einem Patienten eine halbe Dosis verschrieben wurde, kann die Tablette in zwei Hälften geteilt werden, indem sie mit der Bruchkerbe nach oben auf eine ebene Fläche gelegt wird und dann vorsichtig auf beide Seiten der Bruchkerbe gedrückt wird, um die Tablette in zwei gleiche Teile zu teilen.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol ist kontraindiziert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und:

- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. inotrope Therapie erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block zweiten oder dritten Grades
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- schwerem Bronchialasthma
- schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Besondere Warnhinweise:****Ausschließlich bei chronischer Herzinsuffizienz:**

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

Bei allen Indikationen:

Besonders bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf der Abbruch der Therapie mit Bisoprolol nicht abrupt erfolgen, außer es ist eindeutig indiziert, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen:**Ausschließlich bei Hypertonie oder Angina Pectoris:**

Bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina Pectoris und begleitender Herzinsuffizienz muss Bisoprolol mit Vorsicht eingesetzt werden.

Ausschließlich bei chronischer Herzinsuffizienz:

Bei Einleitung der Therapie mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. Zu Dosierung und Art der Anwendung siehe bitte Abschnitt 4.2.

Es gibt keine therapeutische Erfahrung zu einer Behandlung mit Bisoprolol von Herzinsuffizienz-Patienten mit den folgenden Erkrankungen:

- insulinabhängige Diabetes mellitus (Typ-1)
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörung
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch signifikante organische Herzklappenerkrankung
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate

Bei allen Indikationen:

Bisoprolol muss mit Vorsicht eingesetzt werden bei:

- Bronchospasmus (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen).
- Diabetes mellitus mit großen Schwankungen der Blutzuckerwerte; Symptome der Hypoglykämie (z.B.: Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können maskiert sein.
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie

Wie auch andere Beta-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen verstärken. Eine Behandlung mit Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.

- AV-Block 1. Grades
- Prinzmetal-Angina; es wurden Fälle von koronarem Vasospasmus beobachtet. Bei der Verabreichung von Bisoprolol können, trotz der hohen beta-1 Selektivität, Angina Anfälle bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Verschlimmerung der Beschwerden, insbesondere bei Therapiebeginn möglich.
- Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Beta-Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialer Ischämie während der Narkoseeinleitung und Intubation sowie der postoperativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine Erhaltungstherapie mit Beta-Blockern perioperativ fortzusetzen. Der Anästhesist muss über die Beta-Blockade unterrichtet sein, da es aufgrund der potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Dämpfung der Reflextachykardie und einem verminderten Reflexmechanismus zur Kompensation von Blutverlust kommen kann. Falls das Absetzen der Beta-Blocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist,

sollte dies allmählich erfolgen und etwa 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Eine Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs, mit Klasse-I Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Antihypertensiva, wird im allgemeinen nicht empfohlen. Genauere Information siehe auch Abschnitt 4.5.

Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können, sollten sie, wie bei allen Beta-Blockern, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen kann Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Bisoprolol-Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung begonnen werden und die Patienten sorgfältig auf neue Symptome (z.B. Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten) überwacht werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.

Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollten Beta-Blocker (z.B.: Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

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

Unter Behandlung mit Bisoprolol können die Symptome einer Thyreotoxikose maskiert sein.

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****Ausschließlich bei chronischer Herzinsuffizienz:**

- Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B.: Chinidin, Disopyramid; Lidokain, Phenytin; Flecainid, Propafenon): Die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negative inotrope Wirkung verstärkt werden.

Bei allen Indikationen:

- Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: negative Einwirkung auf Kontraktionsfähigkeit und atrio-ventrikuläre Überleitung. Die intravenöse Verabreichung von

Verapamil bei Patienten unter β -Blocker-Therapie kann zu starker Hypotonie und AV-Blockierung führen.

- Zentral wirkende Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B.: Methyldopa, Moxonodin, Rilmenidin): Eine gleichzeitige Anwendung zentral wirkender Antihypertensiva kann über eine Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Herzauswurfleistung, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Plötzliches Absetzen, insbesondere vor Abbruch des β -Blockers, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Ausschließlich bei Hypertonie oder Angina Pectoris:

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B.: Chinidin, Disopyramid; Lidokain, Phenytoin; Flecaïnid, Propafenon): Die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negative inotrope Wirkung verstärkt werden.

Bei allen Indikationen:

- Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann ein erhöhtes Risiko von Hypotonie und einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B.: Amiodaron): Die Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt sein.
- Topische β -Blocker (z.B.: Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Bei gleichzeitiger Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängert und das Risiko einer Bradykardie erhöht sein.
- Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Die Blockade der β -Adrenorezeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie maskieren.
- Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie siehe auch Abschnitt 4.4.).
- Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.
- Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol reduzieren.
- β -Sympathomimetika (z.B.: Isoprenalalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann eine Wirkungsabschwächung beider Substanzen verursachen.
- Sympathomimetika, die sowohl β - und α -Adrenorezeptoren stimulieren (z.B.: Noradrenalin, Adrenalin):

Die Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die α -Adrenorezeptorvermittelten vasokonstriktorisches Effekte dieser Substanzen demaskieren, was zu einer Erhöhung des Blutdrucks und Verschlimmerung der Claudicatio intermittens führt. Solche Wechselwirkungen sind bei nicht-selektiven β -Blockern wahrscheinlicher.

- Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva sowie anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial (z.B.: trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phentiazin) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Zu überdenkende Kombinationen

- Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardie
- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des β -Blockers, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.
- Rifampicin: Eine geringfügige Verkürzung der Halbwertszeit von Bisoprolol ist aufgrund der Induktion arzneimittelabbauender Leberenzyme möglich. Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.
- Ergotamin-derivate: Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene auswirken. Generell vermindern β -Adrenorezeptor-Blocker die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsverzögerung, intrauterinem Tod, Fehl- oder Frühgeburt assoziiert wurde. Unerwünschte Wirkungen (z.B.: Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit β -Adrenorezeptor-Blockern erforderlich ist, sind β 1-selektive Adrenorezeptorblocker vorzuziehen.

Bisoprolol darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, außer wenn es eindeutig erforderlich ist. Falls eine Behandlung mit Bisoprolol als notwendig erachtet wird, sollten uteroplazentale Durchblutung und fötales Wachstum beobachtet werden. Bei negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus sollte eine alternative Therapie erwogen werden. Das Neugeborene ist sorgfältig zu überwachen. Symptome von Hypoglykämie und Bradykardie sind im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Tage zu erwarten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher wird Stillen während einer Behandlung mit Bisoprolol nicht empfohlen.

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

In einer Studie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung hat Bisoprolol die Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt. Dennoch kann aufgrund individuell unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen einer Maschine beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Behandlungsbeginn und bei Änderungen des Arzneimittels sowie in Zusammenhang mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Definitionen werden den nachfolgenden 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 (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depression.

Selten: Alpträume, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel*, Kopfschmerzen*

Selten: Synkope

Augenerkrankungen:

Selten: verminderter Tränenfluss (zu berücksichtigen, wenn Patient Kontaktlinsen benutzt)

Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

Herzkrankungen:

Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz).

Häufig: Verschlechterung der vorbestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz).

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung der vorbestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina Pectoris); Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina Pectoris).

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder

obstruktiver Atemwegserkrankung in der Anamnese.

Selten: allergische Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Pruritus, Flush, Ausschlag und Angioödem).

Sehr selten: Beta-Blocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern oder psoriasisartigen Hautausschlag verursachen, Alopezie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche und Krämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen:

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

Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina Pectoris)

Untersuchungen:

Selten: erhöhte Triglycerid-Werte, erhöhte Leberenzym-Werte (ALAT, ASAT).

Ausschließlich bei Hypertonie oder Angina Pectoris:

*Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Therapie auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Natur und verschwinden oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach Überdosierung (z.B. einer Tagesdosis von 15 mg statt 7,5 mg) sind AV-Block III. Grades, Bradykardie und Benommenheit berichtet worden. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines β -Blockers 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, die Bradikardie und Hypotonie zeigten. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung, und herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

Management

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen.

Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere β -Blocker, sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere Substanz mit positiv chronotropen Eigenschaften gegeben werden. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, einen transvenösen Herzschrittmacher einzuführen.

Hypotonie: Flüssigkeiten und Vasopressoren sollten intravenös verabreicht werden. Intravenöses Glucagon kann sinnvoll sein.

AV-Block (zweiten oder dritten Grades): Patienten sollten sorgfältig überwacht und mit Isoprenalin-Infusion oder mit transvenösem Einsetzen eines Herzschrittmachers behandelt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: intravenöse Gabe von Diuretika, inotrop wirkenden Substanzen, Vasodilatoren.

Bronchospasmus: Gabe von Bronchodilatoren wie Isoprenalin, Beta-2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: intravenöse Gabe von Glukose.

Die begrenzten Daten zeigen an, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv

ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta₁-Adrenorezeptorblocker, ohne intrinsisch stimulierende und maßgeblich membranstabilisierende Aktivität. Es weist nur eine geringe Affinität zu den Beta₂-Rezeptoren der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur sowie den an der Stoffwechselsteuerung beteiligten Beta₂-Rezeptoren. Daher wird im Allgemeinen nicht erwartet, dass Bisoprolol den Atemwegwiderstand und die Beta₂-vermittelten Auswirkungen auf den Stoffwechsel beeinflusst. Seine Beta₁-Selektivität geht über den therapeutischen Dosierungsbereich hinaus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt wurden 2647 Patienten in der CIBIS-II-Studie eingeschlossen. 83% (n = 2202) waren in NYHA-Klasse III und 17% (n = 445) waren in NYHA-Klasse IV. Sie hatten eine stabile symptomatische systolische Herzinsuffizienz (Auswurf fraktion < 35% bei Echokardiographie). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3% auf 11,8% verringert (relative Reduzierung 34%). Eine Verminderung plötzlicher Todesfälle (3,6% vs. 6,3%, relative Reduzierung 44%) und weniger Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (12% vs. 17,6%, relative Reduzierung 36%) wurden beobachtet. Letztendlich wurde eine deutliche Verbesserung des funktionellen Status gemäß der NYHA-Klassifizierung gezeigt. Während der Einleitung und Aufdosierung von Bisoprolol wurden Krankenhauseinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53%), Hypotonie (0,23%) und akuter Dekompensation (4,97%) beobachtet, die jedoch nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe waren (0%, 0,3% und 6,74%). Die Anzahl tödlicher und zu Behinderungen führender Schlaganfälle betrug 20 in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von $\geq$ 65 Jahren mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz (CHF; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurf fraktion $\leq$ 35% untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6 bis 24 Monate mit einer Kombination von Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie anfänglich eine 6-monatige Therapie mit entweder Bisoprolol oder Enalapril erhalten hatten.

Dabei ergab sich eine Tendenz zu einer häufigeren Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol während der 6-monatigen Ausgangstherapie eingesetzt

worden war. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Auswertung gemäß Protokoll nicht erwiesen werden. Allerdings zeigten die beiden Strategien zur Einleitung der CHF-Behandlung eine vergleichbare Häufigkeit des primären kombinierten Endpunktes Tod und Einweisung in ein Krankenhaus am Ende der Studie (32,4% nach Erstbehandlung mit Bisoprolol vs. 33,1% nach Erstbehandlung mit Enalapril, im Per-Protokoll-Kollektiv). Diese Studie zeigt, dass Bisoprolol bei älteren Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Hypertonie oder Angina Pectoris:

Bisoprolol wird zur Behandlung von Hypertonie und Angina Pectoris angewendet. Wie auch bei anderen Beta-1-Blockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasmareninaktivität deutlich vermindert.

Antianginöser Wirkmechanismus: Durch Blockierung der kardialen Beta-Rezeptoren verhindert Bisoprolol die Reaktion auf eine sympathische Stimulation. Dies bewirkt die Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktionsfähigkeit und verringert somit den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels.

Bei der akuten Verabreichung an Patienten mit koronar Herzerkrankung ohne chronische Herzinsuffizienz reduziert Bisoprolol die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und somit die Herzauswurfleistung sowie den Sauerstoffverbrauch. Bei langfristiger Anwendung verringert sich der anfänglich erhöhte periphere Widerstand.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bisoprolol wird nach oraler Verabreichung resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von annähernd 90%.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30 %.

Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über zwei Wege aus dem Körper ausgeschieden; 50% werden in der Leber in inaktive Metaboliten umgewandelt, die anschließend über die Nieren ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50% werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert. Die Total Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Die Halbwertszeit im Plasma von 10-12 Stunden erlaubt einen 24stündigen Effekt nach einer einmal täglichen Dosierung.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppen

Da die Elimination in gleichem Maße in den Nieren und der Leber stattfindet, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden. Bei Patienten mit einer 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 maximalen Plasmakonzentration bei täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur chronischen Toxizität, Genotoxizität oder Kanzerogenität lassen keine besonderen Gefahren für Menschen erkennen.

Wie auch andere Beta-Blocker verursachte Bisoprolol in hoher Dosierung maternale (verminderte Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht) und Embryo-/Fetotoxizität (erhöhtes Auftreten von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung) war aber nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon K-30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E464)
Macrogol 400 (E553)

Bei 5mg und 10mg zusätzlich:
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Für Alu-Alu-Blisterpackungen:
3 Jahre

Für PVC/PVDC-Alu-Blisterpackungen:
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen oder Alu-Alu-Blisterpackungen in Packungsgrößen mit 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 und 100 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol Accord Healthcare 2,5 mg Filmtabletten: 7004864.00.00
Bisoprolol Accord Healthcare 5 mg Filmtabletten: 7004865.00.00
Bisoprolol Accord Healthcare 10 mg Filmtabletten: 7004866.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.02.2022

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig