

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol Sandoz 5 mg – Filmtabletten
Bisoprolol Sandoz 10 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 1,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 2,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

5 mg Filmtabletten:
Gelbe, runde Filmtablette mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS5".
Die Filmtablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

10 mg Filmtabletten:
Apricotfarbene, runde Filmtablette mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS10".
Die Filmtablette kann in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hypertonie

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
Bluthochdruck/Angina pectoris

Erwachsene

Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen, im Besonderen entsprechend der Pulsrate und dem therapeutischen Erfolg.

Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 5 mg täglich zu beginnen. Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg, die maximale empfohlene Dosis 20 mg pro Tag.

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, mit der niedrigstmöglichen Dosierung zu beginnen.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird empfohlen, eine Tagesdosis von 10 mg nicht zu überschreiten.

Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol bei Dialysepatienten sind beschränkt. Jedoch, liegen keine Hinweise darauf vor, dass die Dosierung angepasst werden soll.

Abbrechen der Behandlung:

Die Behandlung darf nicht abrupt abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosierung sollte langsam, durch wöchentliche Halbierung der Dosis, reduziert werden.

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 können 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 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.

Die Therapie mit Bisoprolol darf nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Besonders bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Behandlung nicht abrupt abgesetzt werden. Eine schrittweise Reduzierung der täglichen Dosis 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.

Alle Indikationen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Bevölkerung

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

Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

Die Tabletten 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 gegenüber Bisoprolol 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
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms

- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Betrifft nur die chronische Herzinsuffizienz:

Die Therapie einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Betrifft alle Anwendungsgebiete:

Besonders bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung darf die Therapie mit Bisoprolol, nicht plötzlich abgebrochen werden, außer es ist eindeutig indiziert, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Herzzustandes führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen

Betrifft nur Bluthochdruck oder Angina pectoris:

Bisoprolol darf bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris und begleitendem Herzfehler nur mit Vorsicht angewendet werden.

Betrifft nur die chronische Herzinsuffizienz:

Zu Beginn und Beendigung der Behandlung einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung notwendig. Zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

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

Betrifft alle Anwendungsgebiete:

Es besteht das Risiko eines Herzinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten (siehe Abschnitt 4.2).

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Bronchialasthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD))
Obwohl kardioselektive (β_1) 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 (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.

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. Symptome einer Hypoglykämie (z.B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch andere Betablocker, kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Der therapeutische Einsatz von Epinephrin bringt nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block 1. Grades
- Prinzmetal-Angina. Es wurden Fälle von koronarem Vasospasmus beobachtet. Bei der Verabreichung von Bisoprolol können, trotz der hohen beta₁-Selektivität, Angina Anfälle bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Verschlechterung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich.
- Allgemeinanaesthesie
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.

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

Bisoprolol Sandoz 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 Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene Kombinationen

Nur bei chronischer Herzinsuffizienz

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Der Effekt auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.

Alle Indikationen

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.

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

Nur bei Hypertonie/Angina pectoris

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Der Effekt auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.

Alle Indikationen

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 siehe auch Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz und Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR 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 vasokonstriktischen 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, die möglicherweise durch die Zuführung von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen der Leber verursacht wird. Üblicherweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ergotamin Derivate: Verschlechterung der peripheren Durchblutungsstörungen.

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 β_1 -selektive Adrenorezeptorenblocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Therapie mit Bisoprolol als erforderlich angesehen wird, müssen uteroplazentare Durchblutung und fetales Wachstum kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. 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 übertritt. Das Stillen während der Anwendung von Bisoprolol wird daher 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. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies muss besonders zu Beginn der Behandlung, bei Änderungen der Medikation oder 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund 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 der bestehenden Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen. Verschlechterung einer bestehenden 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 (besonders 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 wie Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem
Sehr selten: Beta-Blocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit*, Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Untersuchungen

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

* Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Behandlung bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris auf. Sie sind im Allgemeinen nur leicht und verschwinden nach 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: 2000 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.

Behandlung

Im Allgemeinen sollte bei einer Überdosierung 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, β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, 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 -vermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -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 β_1 -Rezeptorblockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasmareninaktivität 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 2647 Patienten eingeschlossen, 83% (n=2202) wurden der NYHA-Klasse III und 17% (n=445) in der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile, symptomatische systolische 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 1010 Patienten im Alter von $\geq$ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz. (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurf fraktion $\leq$ 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 beträgt 3,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Die Gesamt-Clearance beträgt 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 Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden. 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 die 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

5 mg Filmtabletten:

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei

mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)

10 mg Filmtabletten:

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Eisenoxid, rot (E 172)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Blister: 5 Jahre

Tablettenbehältnis: 3 Jahre. Nach dem ersten Öffnen: 6 Monate.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Tablettenbehältnis:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in einer OPA-Alu-PVC/Alu-Blisterpackung oder einem HDPE-Tablettenbehältnis mit PE-Schraubverschluss in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 Filmtabletten.

Tablettenbehältnis: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Filmtablette kann geteilt werden, indem man sie mit der Bruchrille nach oben auf eine feste Unterlage legt und mit dem Daumen einen leichten Druck auf die Tablette ausübt.

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

5 mg: Z.Nr.: 1-27969

10 mg: Z.Nr.: 1-27966

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.01.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig