Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen.

Erwachsene

Essenzielle Hypertonie
Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen. Es wird empfohlen, mit der niedrigstmöglichen Dosis zu beginnen. Bei manchen Patienten sind 5 mg täglich möglicherweise ausreichend. Abhängig vom klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 10 mg einmal täglich oder bis zur Maximaldosis von 20 mg einmal täglich erhöht werden. Wird mit einer Monotherapie kein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt, kann ein anderes Antihypertonikum, beispielsweise ein Diuretikum, mit dem Arzneimittel kombiniert werden.

Stabile chronische Angina pectoris
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg einmal täglich. Erforderlichenfalls kann die Dosis auf 10 mg einmal täglich erhöht werden. In außergewöhnlichen Fällen kann diese Dosierung auf maximal 20 mg einmal täglich erhöht werden.

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

Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügt.

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

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

- 1,25 mg einmal täglich für 1 Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg einmal täglich für eine weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 3,75 mg einmal täglich für eine weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg einmal täglich für die folgenden 4 Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg einmal täglich für die folgenden 4 Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie.

Die maximale empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg.

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und der Symptome einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. 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 ein Absetzen der Therapie mit Bisoprolol in Erwägung zu ziehen.

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol bei Kindern vor. Deshalb kann die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Sofern keine Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vorliegen, hat das Alter keinen Einfluss auf die Dosierung (siehe unten).

Funktionsstörungen von Nieren oder Leber
Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird empfohlen, eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololfumarat nicht zu überschreiten. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Bisoprolol bei Nierendialysepatienten sind begrenzt, es liegen jedoch keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Dosierungsschemas vor. 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.

Art der Anwendung
Die Tabletten werden morgens unabhängig von der Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht zerkaut werden.

Die Tabletten können wie folgt in gleiche Dosen geteilt werden: Die Tabletten sollten auf eine ebene, harte Oberfläche (z. B. einen Tisch) gelegt und durch Drücken mit den Zeigefingern beider Hände rechts und links der Bruchkerbe an der Außenseite der Tablette in Richtung der Oberfläche geteilt werden.

Abbruch der Behandlung
Die Behandlung mit Bisoprolol darf vor allem bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung nicht abrupt abgebrochen werden, sondern die Dosierung sollte schrittweise, beispielsweise über eine Dauer von 1-2 Wochen, reduziert werden. Andernfalls können sich die Symptome der Herzerkrankung verschlechtern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Herzinsuffizienz oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine intravenöse inotrope Therapie erfordert
- kardiogener Schock
- Sinusknotensyndrom

- sinuatrialer Block
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- unbehandeltes Phäochromozytom, siehe Abschnitt 4.4
- schweres Asthma bronchiale
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder des Raynaud-Syndroms
- metabolische Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu Beginn der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine spezielle Titrationsphase erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Bisoprolol muss bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Hypertonie oder Angina pectoris mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Es existieren keine therapeutischen Erfahrungen mit Bisoprolol zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen oder Störungen:

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin über 300 mmol/l)
- Leberfunktionsstörung
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankung
- Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monate

Bisoprolol ist mit Vorsicht anzuwenden bei:

- stabiler chronischer Herzinsuffizienz (Bisoprolol ist zur Behandlung nach der initialen Titrationsphase indiziert)
- Bronchospasmus (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden. Betablocker können das Risiko einer schweren Hypoglykämie weiter erhöhen, wenn sie zusammen mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden. Diabetikern sollte geraten werden, ihren Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie andere Betablocker kann auch Bisoprolol die Sensibilität gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen steigern. Die Behandlung mit Adrenalin bringt nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung
- AV-Block 1. Grades
- Prinzmetal-Angina; es wurden Fälle von Koronarspasmen beobachtet. Trotz seiner hohen Beta-1-Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Es kann möglicherweise und insbesondere bei Therapiebeginn zu einer Verstärkung der Beschwerden kommen
- Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduziert die Blockade der Beta-Rezeptoren das Auftreten von Arrhythmien und einer myokardialen Ischämie 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.

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

Obwohl kardioselektive (Beta-1) 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. Bei Vorliegen solcher Gründe soll Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen muss die Behandlung mit Bisoprolol mit der niedrigsten, möglichen Dosis begonnen werden, und die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich neuer Symptome (z.B. Atemnot, Belastungsintoleranz, Husten) zu überwachen. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, wird eine begleitende bronchodilatatorische Therapie empfohlen. Gelegentlich kann bei Patienten mit Asthma eine Zunahme des Atemwegswiderstandes auftreten und daher eine Dosiserhöhung von Beta-2-Sympathikomimetika erforderlich machen.

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

Bei Patienten mit Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren angewendet werden.
Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollten Betablocker (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten notwendig. Zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.
Vor allem bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Therapie mit Bisoprolol nicht ohne zwingende Indikation abrupt beendet werden, da dies unter Umständen vorübergehend zu einer Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einnahme von Bisoprolol kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstiger Bestandteil

Natrium
Bisoprolol-AbZ 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

Trifft nur bei chronischer Herzinsuffizienz zu

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

Trifft bei allen Indikationen zu

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsüberleitung können negativ beeinflusst werden. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Blockade 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 Herzzeitvolumen, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Bei abruptem Absetzen kann, insbesondere vor Beendigung der Betablockertherapie, das Risiko einer "Rebound-Hypertonie" erhöht sein.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

Trifft nur bei Hypertonie und Angina pectoris zu

- Klasse-I-Antiarrhythmika: Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.

Trifft auf alle Indikationen zu

- Calciumantagonisten wie beispielsweise Dihydropyridin-Derivate mit negativ inotroper Wirkung (z. B. Felodipin, Amlodipin und Nifedipin): Nifedipin kann durch Reduktion des intrazellulären Calciumspiegels die Myokardkontraktilität herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung bei Patienten unter Betablockertherapie kann das Hypotonierisiko steigern und die ventrikuläre Pumpfunktion weiter verschlechtern, was bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz möglicherweise zur Entwicklung eines manifesten Herzversagens führen kann. Die negativ inotrope Wirkung von Nifedipin kann möglicherweise eine Herzinsuffizienz hervorrufen oder verschlechtern.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.

- Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpharezeptoren stimulieren, (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): In Kombination mit Bisoprolol können sich die durch Alpha-Adrenozeptoren vermittelten vasokonstriktorischen Effekte dieser Wirkstoffe offenbaren und in der Folge zu einer Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung einer vorbestehenden Claudicatio intermittens führen. Solche Wechselwirkungen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Topische Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit, Abnahme der Herzfrequenz.
- Parasympathomimetika: Bei gleichzeitiger Anwendung können die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert und das Bradykardierisiko erhöht sein.
- Insulin und orale Antidiabetika: Der blutzuckersenkende Effekt wird verstärkt. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen. Durch Blockade der Beta-Adrenozeptoren können die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie siehe auch Abschnitt 4.4).
- Nicht-steroidale Antirheumatika (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.
- Die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva sowie anderer Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.
- Moxisylyt: führt möglicherweise zu schwerer orthostatischer Hypertonie.

Bei Kombination zu berücksichtigen

- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Betablockers, aber auch Gefahr einer hypertensiven Krise.
- Mefloquin: erhöhtes Bradykardierisiko.
- Ergotamin-Derivate: Verschlechterung von peripheren Durchblutungsstörungen.
- Rifampicin: Leichte Verkürzung der Halbwertszeit von Bisoprolol, möglicherweise aufgrund einer Induktion von Enzymen, die das Arzneimittel in der Leber abbauen. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Generell vermindern Betablocker die Plazentaperfusion, wodurch es zu Wachstumsverzögerung und intrauterinem Tod des Fetus, Fehlgeburt oder vorzeitiger Wehentätigkeit kommen kann. Unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie oder Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Sofern die Behandlung mit einem Beta-Adrenozeptorenblocker erforderlich ist, sind Beta-1-selektive Adrenozeptorenblocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, sollten 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 liegen keine Daten hinsichtlich des Übertritts von Bisoprolol in die Muttermilch und der Sicherheit einer Exposition gegenüber Bisoprolol bei Kleinkindern vor. Da 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 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit. Trotzdem kann aufgrund der individuell unterschiedlichen Reaktionen auf das Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

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

Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Depressionen, Schlafstörungen
Selten:	Albträume, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen*
Selten:	Synkope
Augenerkrankungen	
Selten:	verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten:	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten:	Hörstörungen
Herzerkrankungen	
Sehr häufig:	Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
Häufig:	Verschlechterung vorbestehender Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
Gelegentlich:	AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung vorbestehender 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 (vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz)
Gelegentlich:	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese
Selten:	allergische Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem
Sehr selten:	Alopezie; Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	

Gelegentlich:	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten:	Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit*
Gelegentlich:	Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)
Untersuchungen	
Selten:	erhöhte Triglyzerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST)

Betrifft Hypertonie und Angina pectoris:

*Diese Symptome treten vor allem zu Therapiebeginn auf. Sie sind im Allgemeinen leicht und klingen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab.

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-Blockaden 3. Grades, Bradykardie und Schwindelgefühle berichtet. Im Allgemeinen sind die häufigsten bei Betablocker-Überdosierung zu erwartenden Anzeichen: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung (Maximum: 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzkrankheit mit Anzeichen einer Bradykardie und/oder Hypotonie berichtet. Alle Patienten erholten sich jedoch.

Die Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Bisoprolol-Einzeldosis ist interindividuell stark unterschiedlich, 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.

Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Betablocker sollten - soweit klinisch erforderlich - die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden.

Bradykardie: intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann die Implantation eines transvenösen Herzschrittmachers notwendig sein.

Hypotonie: intravenöse Gabe von Flüssigkeit und Vasokonstriktoren. Auch die intravenöse Anwendung von Glucagon kann sinnvoll sein.

AV-Block (2. oder 3. Grades): Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und sollten mit Isoprenalin-Infusionen oder einem passageren Herzschrittmacher (transkutane oder transvenöse Stimulation) behandelt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotrop wirkenden Substanzen und Vasodilatatoren.

Bronchospasmus: Gabe von Bronchodilatatoren wie z. B. Isoprenalin, $Beta_2$-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: intravenöse Gabe von Glucose.

Die begrenzten Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonist, selektiv
ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein kompetitiver, hoch beta-1-selektiver adrenerger Antagonist ohne partielle agonistische (intrinsische sympathomimetische Aktivität, ISA) oder membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist eine sehr geringe Affinität zu den Beta-2-Rezeptoren in der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur und nur eine geringe Affinität zu den an der Stoffwechselregulation beteiligten Beta-2-Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes oder der Beta-2-vermittelten Stoffwechselvorgänge durch therapeutische Dosen von Bisoprolol zu rechnen. Die Beta-1-Selektivität ist bei Erhöhung der Dosis auf mehr als 20 mg reduziert und es kann auch zur Blockade von Beta-2-Rezeptoren kommen. Bisoprolol senkt durch Blockade der kardialen Beta-1-Rezeptoren die sympathoadrenerge Aktivität. Dies bewirkt eine Verlangsamung der Herzfrequenz und eine Abnahme des Schlagvolumens und somit eine Verminderung des Herzzeitvolumens. Daher ist der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert - ein erwünschter Effekt bei der Therapie belastungsbedingter ischämischer Thoraxschmerzen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Herzen sind der Sinuszyklus und dessen Refraktärzeit ähnlich wie die funktionelle Refraktärzeit des AV-Knotens und die AV-Überleitungszeit verlängert. Die negativ inotrope Wirkung ist gering. Bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie wird die systolische Funktion aufrecht erhalten und die diastolische Funktion verbessert, da bei der Langzeitbehandlung Masse und Dicke der Ventrikelwände reduziert werden. Bisoprolol senkt die Plasmareninspiegel auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Diuretika oder ACE-Hemmern. Der periphere Gefäßwiderstand wird allmählich reduziert.

In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprolol vergleichbar mit einer Tagesdosis von 100 mg Atenolol oder Metoprolol oder einer Tagesdosis von 160 mg Propranolol ist.

Die maximale antihypertensive Wirkung bei Anwendung von Betablockern wird üblicherweise innerhalb von zwei Wochen erreicht.

In die CIBIS-II-Studie wurden 2.647 Patienten eingeschlossen, wovon 83 % der NYHA-Klasse III und 17 % der NYHA-Klasse IV zugeordnet wurden. Die Patienten hatten eine stabile symptomatische systolische Herzinsuffizienz (mit einer echokardiografisch gemessenen Auswurffraktion von ≤ 35 %). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % gesenkt, die relative Reduktion betrug 34 %. Zudem wurde eine Abnahme der Häufigkeit von plötzlichen Todesfällen (3,6 % vs. 6,3 %; relative Reduktion 44 %) und eine Abnahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz (12 % vs. 17,6 %; relative Reduktion 36 %) beobachtet. Außerdem ergab sich eine signifikante Verbesserung des Funktionsstatus der Patienten gemäß der NYHA-Klassifizierung. Zu Beginn der Bisoprolol-Therapie und während der Titrationsphase wurden

einige Fälle mit Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter Dekompensation (4,97 %) beobachtet; dies war jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Während der Studie erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen tödlichen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender körperlicher Behinderung.

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 Ejektionsfraktion ≤ 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 auch bei älteren Patienten mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Bisoprolol wird bereits zur Behandlung der Hypertonie und Angina pectoris angewendet. Wie bei anderen Beta-1-Blockern ist die Wirkungsweise bei Hypertonie nicht geklärt; es ist aber bekannt, dass Bisoprolol zu einer ausgeprägten Senkung der Plasmareninspiegel führt.

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. Daher ist Bisoprolol zur Beseitigung oder Verringerung der Symptome wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Einnahme wird Bisoprolol resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %.

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

Biotransformation und Elimination
DieGesamt-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 Wege aus dem Körper eliminiert. Die Substanz wird zu 50 % in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert. Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere erfolgt, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

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 Steady State 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus OPA-Folie, mit 20-µm-Aluminiumfolie versiegelt.
Packungsgrößen sind: 30 oder 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81196.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig