Bisoprolol-CT 5 mg/10 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol-CT 5 mg Tabletten
Bisoprolol-CT 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol-CT 5 mg Tabletten
1 Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Bisoprolol-CT 10 mg Tabletten
1 Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Bisoprolol-CT 5 mg Tabletten
Die Tabletten sind gesprenkelt, hell gelb gefärbt, rund und konvex mit folgenden Erkennungsmerkmalen: einseitige Bruchkerbe mit der Prägung „5“ rechts der Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol-CT 10 mg Tabletten
Die Tabletten sind gesprenkelt, beige gefärbt, rund und konvex mit folgenden Erkennungsmerkmalen: einseitige Bruchkerbe mit der Prägung „1“ links und „0“ rechts der Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie
- Chronisch stabile Angina pectoris
- Behandlung der stabilen chronischen mittelgradigen bis schweren Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion ≤ 35 %, echokardiographisch bestimmt) - zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika, und optional Herzglykosiden. (Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie und chronisch stabile Angina pectoris

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, mit der geringst möglichen Dosis zu beginnen. Bei manchen Patienten können 5 mg/Tag ausreichend sein. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich bei einer empfohlenen maximalen Tagesdosis von 20 mg.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Abbrechen der Behandlung
Die Behandlung sollte nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosierung sollte langsam durch eine wöchentliche Halbierung der Dosis verringert werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichterer oder mittlerer Ausprägung ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird empfohlen, eine tägliche Dosis von 10 mg nicht zu überschreiten.
Die Erfahrung mit der Einnahme von Bisoprolol bei Dialysepatienten ist begrenzt und es gibt keine Hinweise auf eine notwendige Änderung des Dosierungsschemas.

Ältere Patienten

Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird empfohlen, mit der geringst möglichen Dosis zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

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

Stabile chronische mittelgradige bis schwere Herzinsuffizienz

Die zu behandelnden Patienten sollten eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne akute Dekompensation der Herzinsuffizienz während der letzten 6 Wochen aufweisen. Ferner sollte die Basismedikation während der letzten 2 Wochen weitgehend unverändert geblieben sein.
Die Patienten sollten bereits eine Therapie mit einem ACE-Hemmer in optimaler Dosierung (oder anderem Vasodilatator bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit) und einem Diuretikum sowie optional mit einem Herzglykosid erhalten, bevor die Behandlung mit Bisoprolol begonnen wird.

Empfehlung

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

Wichtiger Hinweis

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer langsamen Dosistitration begonnen werden, die im Folgenden beschrieben wird.

Die Behandlung mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Dosissteigerung nach folgendem Schema eingeleitet werden:

- 1,25 mg einmal täglich für 1 Woche (für diese Dosierung stehen andere Dosisstärken zur Verfügung). Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg einmal täglich für 1 Woche.
  Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 3,75 mg einmal täglich für 1 Woche (für diese Dosierung stehen andere Dosisstärken zur Verfügung). Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg einmal täglich für 4 Wochen.
  Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg einmal täglich für 4 Wochen.
  Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis.

Nach Beginn der Behandlung mit 1,25 mg Bisoprolol sollten die Patienten über einen Zeitraum von etwa 4 h überwacht werden. (Besonders zu beachten sind hierbei Blutdruck, Herzfrequenz, Erregungsleitungsstörungen sowie Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz.)

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Bisoprolol.

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann dazu führen, dass nicht alle Patienten mit der höchsten empfohlenen Dosierung behandelt werden können. Falls erforderlich, kann die bereits erreichte Dosis auch schrittweise wieder reduziert werden. Gegebenenfalls kann die Behandlung auch unterbrochen und entsprechend wieder aufgenommen werden. Bei einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder Unverträglichkeit während der Titrationsphase wird empfohlen, zunächst Bisoprolol zu reduzieren oder gegebenenfalls sofort abzusetzen (bei schwerer Hypotonie; Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit akutem Lungenödem, kardiogenem Schock, symptomatischer Bradykardie oder AV-Block).

Die Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Abbrechen der Behandlung

Die Behandlung mit Bisoprolol sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. Halbierung der Dosis im Wochenabstand).

Nieren- oder Leberinsuffizienz
Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Bisoprolol-CT 5/10 mg Tabletten sind Tabletten zum Einnehmen.
Bisoprolol-Tabletten sollten morgens vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale
- schweren Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- metabolischer Azidose
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Kombinationen mit Floctafenin und Sultoprid (siehe auch Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Dosistitration begonnen werden.

Zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere bei der Behandlung von älteren Patienten.

Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf der Abbruch der Therapie mit Bisoprolol nicht abrupt erfolgen, außer es ist zwingend erforderlich, weil dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung besteht die Gefahr eines Herzinfarktes und eines plötzlichen Todes, wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Abschnitt 4.2

Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich.

Aufgrund des Risikos von Störungen der Automatie des Herzens und von Überleitungsstörungen (Unterdrückung der kompensatorischen Sympathikusreaktionen), kann eine Kombination mit Amiodaron nicht empfohlen werden.

Eine Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- und Diltiazem-Typs und mit zentral wirksamen Antihypertonika wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bisoprolol muss mit Vorsicht angewendet werden bei

- gleichzeitiger Behandlung mit Cholinesterasehemmern (einschließlich Tacrin): Die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit kann verlängert oder eine Bradykardie verstärkt sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

- jodhaltigen Kontrastmitteln: Beta-Blocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Gegenmaßnahmen bei durch jodhaltige Kontrastmittel ausgelöster Hypotonie oder Schock verhindern.
- Bronchospasmus (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen).
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen 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).
- laufender Desensibilisierungstherapie:
- Wie auch andere Beta-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen also auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. 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 zu einer Verstärkung der Beschwerden vor allem zu Beginn der Behandlung kommen.

Patienten mit bestehender oder aus der Anamnese bekannter Psoriasis sollten Beta-Blocker (z. B. Bisoprolol) nur nach strenger Nutzen-/Risiko-abwägung verabreicht werden.

Die Symptome einer Hyperthyreose können verdeckt werden.

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

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Beta-Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Beta-Blocker-Therapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Beta-Blockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderte reflektorische Gegenregulation bei Blutverlust die Folge sein können. Falls das Absetzen der Beta-Blocker-Therapie vor der Operation als notwendig erachtet wird, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Obwohl kardioselektive (Beta-1) Beta-Blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Beta-Blocker, sollten Beta-Blocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des Beta-2-Sympathomimetikums erforderlich machen.

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/ -umständen vor:

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörung
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten.

Die Anwendung von *Bisoprolol-CT 5/10 mg Tabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Bisoprolol-CT 5/10 mg Tabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Bisoprolol-CT 5/10 mg Tabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, die kontraindiziert sind

Floctafenin:
Beta-Blocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen, bei einer ggf. durch Floctafenin ausgelösten Hypotonie oder Schock, verhindern.

Sultoprid:
Bisoprolol sollte nicht gleichzeitig mit Sultoprid angewendet werden, weil ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien besteht.

Kombinationen, die nicht empfohlen werden

Calciumantagonisten des Verapamil- und in geringerem Ausmaß des Diltiazem-Typs: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung. Intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer schweren Hypotonie und einem atrio-ventrikulären Block führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva (z. B. Clonidin, Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Kombinationen, die mit Vorsicht anzuwenden sind

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon):
Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung (strenge klinische und EKG-Überwachung ist erforderlich).

Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron):
Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atriale Überleitungszeit.

Calciumantagonisten des Dihydropyridin-Typs (z. B. Nifedipin):
Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Parasympathomimetika:
Kombinationstherapie kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

Topische Beta-Blocker (z. B. Augentropfen bei Glaukombehandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika:
Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen. Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern (siehe Abschnitt 4.4).

Narkosemittel:
Abschwächung einer Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (weitere Informationen zu Narkosemittel siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside:
Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs):
NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.

Ergotamin-Derivate:
Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen.

Beta-Sympathomimetika (z. B. Dobutamin, Isoprenalin):
Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann zur Blutdrucksteigerung und Verstärkung der Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Beta-Blockern wahrscheinlicher.

Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Pharmaka mit blutdrucksenkendem Potential können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere Antihypertensiva:
Gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.

Baclofen:
Erhöhte blutdrucksenkende Aktivität.

Amifostin:
Erhöhte blutdrucksenkende Aktivität.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten!

Mefloquin:
Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer):
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Beta-Blockers, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

Kortikosteroide:
Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung aufgrund von Wasser- und Natrium-Retention.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Beta-Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode der Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Beta-Adrenozeptorenblocker erforderlich ist, so sind Beta-1-selektive Beta-Blocker zu bevorzugen.

Bisoprolol wird in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung empfohlen. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen 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
Ob Bisoprolol in die Muttermilch des Menschen übergeht, ist nicht bekannt. Vom Stillen während der Einnahme von Bisoprolol wird daher abgeraten.

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

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund der individuellen Reaktion des Patienten auf die Behandlung die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu fahren oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.
Dies muss besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
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)

Erkrankungen des Immunsystems
Selten:
Auftreten von antinukleären Antikörpern mit außergewöhnlichen klinischen Symptomen wie Lupus-Syndrom, die mit Beendigung der Behandlung verschwinden

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Erhöhung der Triglyceride, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlafstörungen, Depression
Selten: Alpträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Müdigkeit, Erschöpfung, Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen*
Selten: Synkope

Augenerkrankungen
Selten: Verringerter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths
Selten: Hörstörung

Herzerkrankungen
Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
Häufig: Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
Gelegentlich: Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

Gefäßerkrankungen
Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten (Raynaud-Syndrom), Verstärkung von bestehendem intermittierendem Hinken, Hypotonie (insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz).
Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese.
Selten: Allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Jucken, Flush, flüchtiges Exanthem und Angioödem
Sehr selten: Beta-Blocker können eine Psoriasis auslösen bzw. verschlechtern oder psoriasisähnliche Exantheme verursachen, Haarausfall.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Muskelschwäche und Muskelkrämpfe, Arthropathie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten: Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Ermüdung*
Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Untersuchungen
Selten: Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT)

*Bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris: Besonders zu Beginn der Behandlung, diese sind im Allgemeinen weniger ausgeprägt und verschwinden oft innerhalb von 1-2 Wochen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Beta-Blockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt.

Bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Einzeldosis Bisoprolol gibt es große Unterschiede zwischen den Patienten; Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren wahrscheinlich sehr empfindlich.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt und mit einer unterstützenden und symptomatischen Behandlung begonnen werden.

Die wenigen verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Beta-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 positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann ein passagerer Herzschrittmacher notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeit und gefäßverengenden Substanzen. Auch die Gabe von Glucagon *i.v.* kann sinnvoll sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden.
Falls angebracht, sollte ein passagerer Herzschrittmacher gelegt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Medikamenten sowie Vasodilatatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Medikamente, wie z. B. Isoprenalin, $ß_2$-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Beta-1-Blocker, ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein potenter, hochselektiver Beta-1-Rezeptorenblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Bisoprolol ist zur Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zugelassen. Wie bei anderen Beta-1-Blockern, ist die Wirkungsweise bei Hypertonie unklar. Allerdings ist bekannt, dass Bisoprolol die Plasmareninaktivität merklich senkt.

Bisoprolol besitzt ähnliche lokalanästhetische Eigenschaften wie Propranolol.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In die CIBIS-II-Studie wurden 2647 Patienten eingeschlossen. 83 % (n = 2202) wurden der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische Herzinsuffizienz (EF ≤ 35 %, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit betrug 17,3 % in der Plazebo-Gruppe und 11,8 % in der Bisoprolol-Gruppe (relative Reduktion um 34 %).
Eine Senkung der plötzlichen Todesfälle (3,6 % vs. 6,3 %, relative Reduktion um 44 %) und eine Abnahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz (12 % vs. 17,6 %, relative Reduktion um 36 %) wurden beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Status der Patienten (gem. NYHA-Klassifizierung). Aufgrund Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter

Dekompensation (4,97 %) wurden zu Beginn der Bisoprolol-Therapie und während der Titrationsphase Patienten stationär eingewiesen. Dies war in der Bisoprolol-Gruppe jedoch nicht häufiger als in der Plazebo-Gruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Plazebo-Gruppe einen tödlichen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender Behinderung.

Bisoprolol senkt bei akuter Gabe bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und somit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei chronischer Gabe sinkt der initial erhöhte periphere Widerstand.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bisoprolol wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr geringen First-pass-Effekt in der Leber ergibt sich die hohe Bioverfügbarkeit von beinahe 90 %.

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

Biotransformation und Elimination
Bisoprolol wird vom Körper über zwei Wege ausgeschieden, 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal eliminiert werden. Die verbleibenden 50 % werden über die Nieren in nicht metabolisierter Form ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit (10-12 Stunden) resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

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

Spezielle Patientengruppen
Da die Ausscheidung über die Nieren und die Leber im gleichen Ausmaß erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Niereninsuffizienz nicht notwendig.
Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert.
Unter Steady-state-Bedingungen betrug die maximale Plasmakonzentration bei 1-mal täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität oder Karzinogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Wie andere Beta-Blocker verursacht Bisoprolol bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bisoprolol-CT 5 mg Tabletten
Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Crospovidon, Gelb PB 22812 (Lactose-Monohydrat und Eisenoxidhydrat [E 172])

Bisoprolol-CT 10 mg Tabletten
Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Crospovidon, Beige PB 27215 (Lactose-Monohydrat sowie Eisen (III)-oxid und Eisenoxidhydrat [E 172])

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung bestehend aus PVC/PVDC/Aluminium- oder PVC/Aclar/Aluminium-Folie
Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blisterpackung bestehend aus OPA/Aluminium/PVC–Aluminium-Folie
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung bestehend aus PVC/PVDC/Aluminium-Folie oder
Blisterpackung bestehend aus PVC/Aclar/Aluminium-Folie oder
Blisterpackung bestehend aus OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Folie, abgepackt in einer bedruckten Faltschachtel.

Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol-CT 5 mg Tabletten
49828.00.00

Bisoprolol-CT 10 mg Tabletten
49828.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.04.2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Bisoprolol-CT 10 mg* wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Bisoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Bisoprolol-CT 10 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Bisoprolol-CT 10 mg (MW± SD)	**Referenzpräparat** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	41,47 ± 7,61	40,67 ± 7,27
AUC_{0-inf} [h x ng/ml]	524,72 ± 126,92	506,19 ± 115,58
t_{max} [h]	1,5	1,5

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-inf} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

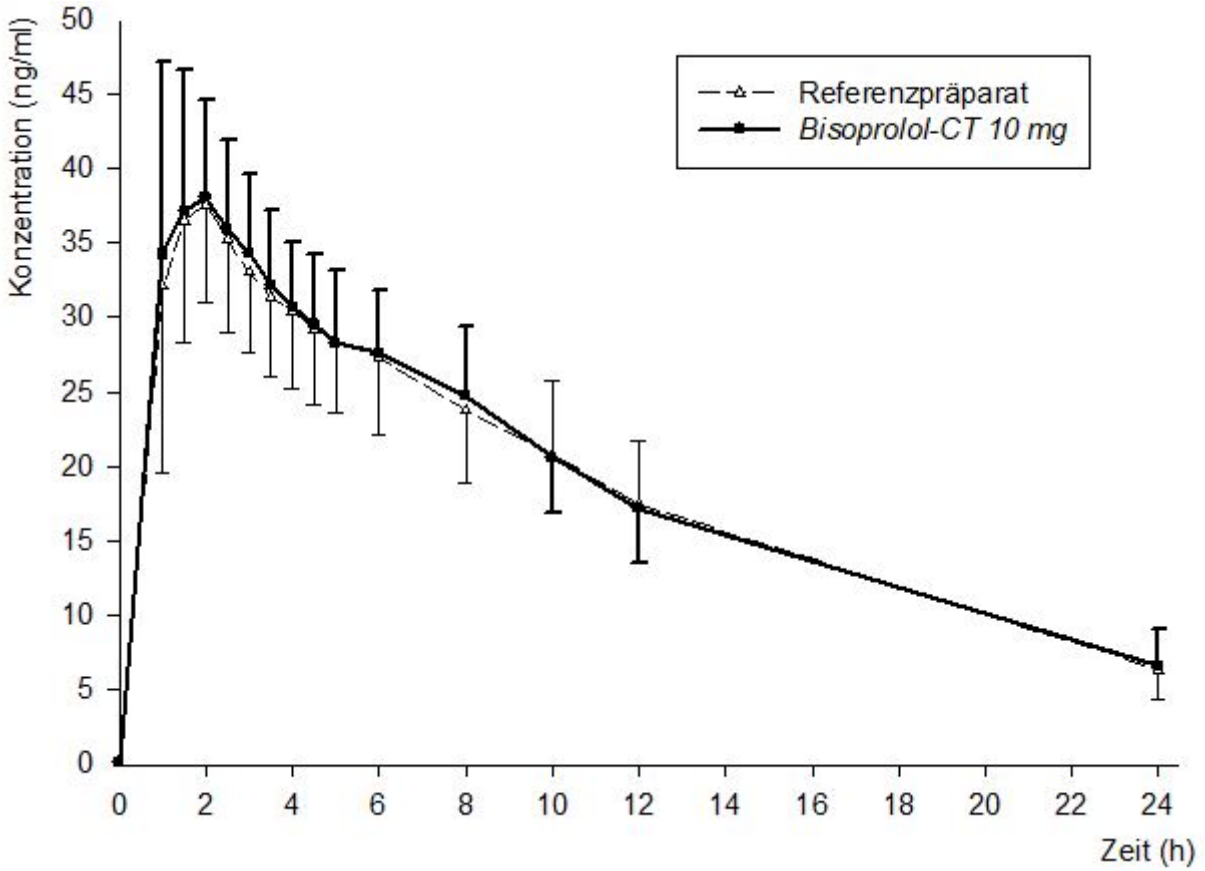


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Bisoprolol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Bisoprolol-CT 10 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid
Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Bisoprolol-CT 10 mg* im Vergleich zum Referenzpräparat: 103,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).
Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).