Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg Tabletten
Bisoprolol-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten
Bisoprolol-ratiopharm® 3,75 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg
Jede Tablette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat.

Bisoprolol-ratiopharm® 2,5 mg
Jede Tablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.

Bisoprolol-ratiopharm® 3,75 mg
Jede Tablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tablette.

Bisoprolol-ratiopharm® 2,5 mg
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tabletten können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol-ratiopharm® 3,75 mg
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen.

Erwachsene:
Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem anderen Vasodilatator bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Betablocker, Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden. Die Patienten sollten bei Beginn der Bisoprolol-Behandlung stabil sein (ohne akute Herzinsuffizienz).

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

Während und nach der Titrationsphase kann eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten.

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg Tabletten

ratiopharm

Titrationsphase
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosistitration. Die Behandlung mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Dosissteigerung nach folgendem Schema eingeleitet werden:

- 1,25 mg einmal täglich für eine 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 Erhaltungsdosis.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt einmal täglich 10 mg.

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Blutdruck) sowie im Hinblick auf Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Symptome können bereits am ersten Tag des Therapiebeginns auftreten.

Dosisanpassung
Wenn die höchste empfohlene Dosierung nicht gut vertragen wird, kann eine allmähliche Dosisreduktion erwogen werden.

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie sollte die Dosierung der Begleitmedikation nochmals geprüft werden. Möglicherweise ist auch eine vorübergehende Reduzierung oder ein Absetzen von Bisoprolol erforderlich.

Wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat, sollte in jedem Fall eine Wiederaufnahme der Behandlung und/oder Erhöhung der Bisoprolol-Dosis in Betracht gezogen werden.

Falls ein Abbruch der Behandlung erwogen wird, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung der Erkrankung führen kann.

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

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

Ältere Patienten:
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.
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.

Art der Anwendung
Bisoprololfumarat-Tabletten werden morgens unabhängig von der Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie

- schweres Asthma bronchiale oder andere schwere symptomatische obstruktive Lungenerkrankung
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltes Phäochromozytom, siehe Abschnitt 4.4
- metabolische Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosistitration (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Bisoprolol muss bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Besonders bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Bisoprolol-Therapie ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich.

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

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Störungen der hepatischen Funktion
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome 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
- 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. Eine Verschlechterung der Symptome kann auftreten, insbesondere bei Therapiebeginn.
- Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potenzielle Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. 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 Bisoprololfumarat mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (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 Lungenfunktionsstörungen, 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-Sympathikomimetikums erforderlich werden.

Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Wie andere Betablocker kann auch Bisoprololfumarat die Sensibilität gegenüber Allergenen und den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen steigern. Die Behandlung mit Adrenalin bringt nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Die Einnahme von Bisoprolol kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Bisoprolol als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung:

- Calciumantagonisten des Verapamil-Typs und in geringerem Ausmaß des Diltiazem-Typs: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Erregungsüberleitung. Intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer schweren Hypotonie und einem atrioventrikulären Block führen.
- 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.
- Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen:

- Calciumantagonisten des Dihydropyridin-Typs wie Felodipin, Amlodipin und Nifedipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit.
- Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Kombinationstherapie kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.
- Insulin und orale Antidiabetika: Steigerung 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: Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).
- Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.
- Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): 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 die Alpha-Adrenozeptor-vermittelte Vasokonstriktion dieser Substanzen demaskieren und somit zur Blutdrucksteigerung und Verstärkung der Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Arzneimittel mit blutdrucksenkendem Potenzial (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

Bei Kombination zu berücksichtigen:

- Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablockade sowie des Risikos für hypertensive Krisen.
- 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. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind Beta-1-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Feten 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. Das Stillen während der Anwendung von Bisoprolol wird daher nicht empfohlen.

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

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprololfumarat in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufig: Verschlechterung vorbestehender Herzinsuffizienz

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie

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, 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: Potenzstörungen

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

Untersuchungen

Selten: erhöhte Triglyzerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST)

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

Überdosierungen, d. h. Einnahme von 15 mg täglich statt 7,5 mg führten zu einem AV-Block III. Grades, Bradykardie und Schwindelerscheinungen. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Betablockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/ oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

Maßnahmen

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol beendet und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden.

Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Betablocker 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: i.v.-Gabe von Diuretika, positiv inotrop wirkenden Substanzen sowie Vasodilatatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Medikamente, wie z. B. Isoprenalin, Beta-2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: i.v.-Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, selektiv
ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus
Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta-1-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den Beta-2-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den Beta-2-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der Beta-2-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die Beta-1-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

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 Placebo-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 der Fall als in der Placebo-Gruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen tödlichen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender Behinderung.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer initialen Phase mit Bisoprolol oder Enalapril über 6 Monate wurden die Patienten über 6 bis 24 Monate mit der Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt.
In der initialen 6-monatigen Behandlung mit Bisoprolol gab es einen Trend für eine größere Häufigkeit bei der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die Nicht-Unterlegenheit der initialen Bisoprolol-Therapie vs. der initialen Enalapril-Therapie konnte in der Per-Protocol Analyse nicht gezeigt werden. Trotzdem waren beide Strategien zur Einleitung der CHI-Behandlung mit einer ähnlichen Rate für die Kombination aus Tod und Krankenhauseinweisung assoziiert (Per-Protocol Population: 32,4 % bei initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1 % bei initialer Enalapril-Therapie). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

Bisoprolol ist auch zur Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zugelassen.

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 aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und hat nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %.

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

Biotransformation und Elimination
Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt. 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten

umgewandelt und anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10 – 12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

Linearität
Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppen
Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Nieren und die Leber erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht erforderlich. Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz (NYHA- Stadium III) zeigte sich eine Erhöhung der Bisoprolol-Plasmaspiegel und eine Verlängerung der Halbwertszeit verglichen mit gesunden Probanden. Unter Steady-State-Bedingungen betrug die maximale Plasmakonzentration bei einmal täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertzeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität oder Kanzerogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen. Wie von anderen Beta-Blockern bekannt, zeigten sich für 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

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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

Weiße Blisterpackung aus PVC/PVDC 250/60 mit 20-µm-Aluminiumfolie versiegelt oder alufarbene Blisterpackung aus OPA/Alu/PVC 25/45/60 mit 20-µm-Aluminiumfolie versiegelt.

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg Tabletten
Packungsgrößen sind: 20 oder 100 Tabletten
Bisoprolol-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten
Packungsgrößen sind: 30 oder 100 Tabletten
Bisoprolol-ratiopharm® 3,75 mg Tabletten
Packungsgrößen sind: 30 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg/2,5 mg/3,75 mg Tabletten

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bisoprolol-ratiopharm® 1,25 mg Tabletten
88163.00.00

Bisoprolol-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten
88164.00.00

Bisoprolol-ratiopharm® 3,75 mg Tabletten
88165.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. August 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig