

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten</p>	<p>der Einnahme von Bisoprolol bei Dialysepatienten ist begrenzt und es gibt keine Hinweise auf eine notwendige Änderung des Dosierungsschemas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7,5 mg einmal täglich für die 4 folgenden Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf:</li> <li>- 10 mg einmal täglich für die Erhaltungstherapie.</li> </ul>
<p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).  Bisoprolol-TAD enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.  Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><i>Ältere</i> Bei älteren Patienten ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig, aber 5 mg pro Tag können bei einigen Patienten ausreichend sein; wie bei anderen Erwachsenen, kann eine Dosisreduktion in Fällen von schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erforderlich sein.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i> Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol in der Pädiatrie. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen werden.</p>	<p>Die maximale empfohlene Dosis beträgt 10 mg einmal täglich.  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.</p>
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Filmtablette (Tablette)  Weiße bis fast weiße, ovale, leicht bikonvexe Filmtabletten, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite (Länge: 8,3 - 8,7 mm, Breite: 5,5 mm, Dicke: 2,8 - 3,6 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p>	<p><i>Stabile chronische Herzinsuffizienz</i>  <i>Erwachsene</i> Die Standard-Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer (oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Beta-Blocker, Diuretika und gegebenenfalls Herzglykosiden. Die Patienten sollten bei Beginn der Bisoprolol-Behandlung stabil sein (ohne akute Herzinsuffizienz). 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.</p>	<p><i>Dosisanpassung</i> Wird die höchste empfohlene Dosis nicht gut vertragen, kann eine allmähliche Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden.  Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie, wird eine Überprüfung der Dosierung der Begleitmedikation empfohlen. Möglicherweise ist auch eine vorübergehende Reduzierung oder ein Absetzen von Bisoprolol erforderlich.  Wenn der Patient wieder stabil ist, sollte in jedem Fall eine Wiederaufnahme der Behandlung und/oder Auftitration von Bisoprolol in Erwägung gezogen werden.</p>
<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> Behandlung der Hypertonie.  Behandlung der koronaren Herzkrankheit (Angina pectoris).  Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion zusätzlich zu ACE-Hemmern, Diuretika und wahlweise Herzglykoside (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p><i>Titrationphase</i> 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:</p>	<p><i>Nieren- oder Leberfunktionsstörungen</i> Es liegen keine Informationen zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patientengruppen daher mit erhöhter Vorsicht vorgenommen werden.  <i>Ältere</i> Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.  <i>Kinder und Jugendliche</i> Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol in der Pädiatrie. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen werden.  Die Behandlung mit Bisoprolol ist in der Regel eine Langzeittherapie. Die Behandlung mit Bisoprolol-TAD sollte - insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen</p>
<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u>  <i>Hypertonie und Angina pectoris</i>  <i>Erwachsene</i> Die Dosierung sollte individuell festgelegt werden. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich mit einer maximal empfohlenen Dosis von 20 mg pro Tag. Bei einigen Patienten können 5 mg pro Tag ausreichend sein.  <i>Nieren- oder Leberfunktionsstörungen</i> Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichter bis mittlerer Ausprägung ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt;20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Dosis von 10 mg Bisoprololfumarat einmal täglich nicht überschritten werden. Eine niedrigere Dosis sollte verwendet werden. Die Erfahrung mit</p>	<p>- 1,25 mg einmal täglich für 1 Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf: - 2,5 mg einmal täglich für 1 weitere Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf: - 3,75 mg einmal täglich für 1 weitere Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf: - 5 mg einmal täglich für die 4 folgenden Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf:</p>	

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

<p>kann. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.</p> <p><b>Art der Anwendung</b></p> <p>Zum Einnehmen.</p> <p>Bisoprolol-TAD sollte morgens unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit Nahrung erfolgen.</p> <p><b>4.3 Gegenanzeigen</b></p> <p>Bisoprolol darf nicht eingenommen werden bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile</li> <li>- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit ionotropen Substanzen erfordert</li> <li>- kardiogenem Schock</li> <li>- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)</li> <li>- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)</li> <li>- sinuatrialem Block</li> <li>- symptomatischer Bradykardie (Herzfrequenz unter 60 Schläge/min. vor Beginn der Therapie)</li> <li>- symptomatischer Hypotonie (systolischer Blutdruck &lt;100 mmHg)</li> <li>- schwerem Asthma bronchiale</li> <li>- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms</li> <li>- unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)</li> <li>- metabolischer Azidose</li> </ul> <p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b></p> <p>Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol sollte mit einer speziellen Titrationsphase erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Die Behandlung mit Bisoprolol darf - insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit - ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich.</p> <p>Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten</p>	<p>mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)</li> <li>- schweren Nierenfunktionsstörungen</li> <li>- schweren Leberfunktionsstörungen</li> <li>- restriktiver Kardiomyopathie</li> <li>- angeborene Herzfehler</li> <li>- hämodynamisch relevante organische Herzklappenerkrankungen</li> <li>- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten.</li> </ul> <p>Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchospasmus (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen);</li> <li>- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können verschleiert werden;</li> <li>- strengem Fasten;</li> <li>- laufender Desensibilisierungstherapie.</li> </ul> <p>Wie andere Betablocker kann auch Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AV-Block I. Grades;</li> <li>- Prinzmetal-Angina;</li> <li>- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich);</li> <li>- Allgemeinanästhesie.</li> </ul> <p>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 potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflertachykardien 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.</p>	<p>Eine Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (für Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Obwohl kardioselektive (beta1)-Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vermieden werden, es sei denn, es liegen zwingende klinische Gründe für Ihre Anwendung vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisoprolol-TAD mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis begonnen werden und die Patienten sollten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens neuer Symptome (z.B. Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten) überwacht werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des <math>\beta_2</math>-Sympathomimetikums erforderlich machen.</p> <p>Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.</p> <p>Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.</p> <p>Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.</p> <p>Wie andere Beta-Blocker kann auch Bisoprolol die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen erhöhen und die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion verschlimmern.</p> <p>Die Anwendung von Bisoprolol-TAD kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.</p> <p><b>Natrium</b></p> <p>Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".</p> <p><b>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b></p>
--	--	--

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

### Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit

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

Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe 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.

### Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin, Felodipin und Amlodipin): 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 atrioventrikuläre Überleitungszeit.

Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Verminderung einer Reflex tachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (weitere Informationen zur Narkose allgemein siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol vermindern.

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-Adrenoceptor-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 Pharmaka mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

### Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten

Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablockade sowie des Risikos für hypertensive Krisen.

### **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 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 Betablocker erforderlich ist, so sind Beta<sub>1</sub>-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen 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

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 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 (Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Depressionen	Alpträume, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystem		Schwindelgefühl, Kopfschmerz		Synkope	

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

Augen- erkrankungen				Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontakt- linsen zu beachten)	Konjunktivi- tis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörstörungen	
Herz- und Kreislauf- erkrankungen	Brady- kardie	Verschlechterung der Herzinsuffizienz	AV-Überleitungs- störungen		
Gefäß- erkrankungen		Kältegefühl oder Taub- heit in den Extremitäten, Hypotonie	orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmen bei Pati- enten mit Bronchial- asthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese	allergischer Schnupfen (Rhi- nitis)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltra- kts		Gastrointestinale Be- schwerden, z. B. Übel- keit, Erbrechen, Diar- rhoe, Obstipation			
Leber- und Gallen- erkrankungen				Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes				Überempfind- lichkeits-reakti- onen (Jucken, Flush, Aus- schlag)	Haarausfall. Beta-Rezepto- renblocker können eine Schuppen- flechte (Pso- riasis) auslösen, ver- schlechtern o- der zu psoriasiform- en Aus- schlägen füh- ren.
Skelett-muskulatur- , Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Muskelschwäche, Mus- kelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse				Potenz- störungen	
Allgemeine Erkrankungen		Asthenie, Müdigkeit			
Unter-suchungen				Erhöhung der Triglyceride, Er- höhung der Leber-en- zyme (ALAT, ASAT)	

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

### Symptome

Bei Überdosierungen (z.B. einer täglichen Dosis von 15 mg statt 7,5 mg) sind von AV-Block III. Grades, Bradykardie und Schwindel berichtet worden. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

eines Beta-Blockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradycard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Dabei sollte beachtet werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise sehr empfindlich reagieren können. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

### Behandlung

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 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 Vasodilatoren.

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

**Hypoglykämie:** Intravenöse Gabe von Glucose.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**  
Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, 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 Stoffwechselforgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die  $\beta_1$ -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Unter anderem wird die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Wirkungsmechanismus für die antihypertensive Wirkung der  $\beta$ -Rezeptorenblocker diskutiert.

Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert die Blockade kardialer  $\beta_1$ -Rezeptoren die Herzfähigkeit und den Sauerstoffbedarf. Daher ist Bisoprolol bei der Eliminierung oder Reduzierung der Symptome wirksam.

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.

#### 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  $\leq$  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 Studiedauer 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  $\geq$  65 Jahren mit leichter bis mittel-gradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $\leq$  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.

### 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 Plasmaeliminations-Halbwertszeit von 10-12 Stunden resultiert in einer 24 Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

## Bisoprolol-TAD 2,5 mg Filmtabletten

<p><b>Linearität</b> Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.</p> <p><b>Besondere Patientengruppen</b> 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 Halbwertszeit 17±5 Stunden.</p> <p><b>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</b> 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.</p> <p><b>6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN</b></p> <p><b>6.1 Liste der sonstigen Bestandteile</b> <u>Tablettenkern</u> Mikrokristalline Cellulose Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) Povidon (K30) Hochdisperses Siliciumdioxid Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]</p> <p><u>Filmüberzug</u> Hypromellose Macrogol 400 Titandioxid (E171) Talkum</p> <p><b>6.2 Inkompatibilitäten</b> Nicht zutreffend.</p> <p><b>6.3 Dauer der Haltbarkeit</b> 5 Jahre</p> <p><b>6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung</b> In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.</p>	<p>Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.</p> <p><b>6.5 Art und Inhalt des Behältnisses</b> Blisterpackungen (Alu/Alu-Folie) mit 30, 50, 90 und 100 Tabletten in einer Faltschachtel.</p> <p><b>6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung</b> Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.</p> <p><b>7. INHABER DER ZULASSUNG</b> TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5 27472 Cuxhaven Deutschland</p> <p><b>8. ZULASSUNGSNUMMER</b> 89054.00.00</p> <p><b>9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG</b> Datum der Erteilung der Zulassung: 03.01.2014 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.03.2019</p> <p><b>10. STAND DER INFORMATION</b> 06.2020</p> <p><b>11. VERKAUFSABGRENZUNG</b> Verschreibungspflichtig.</p>
--	---