

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bisoprolol STADA® 2,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 2,5 mg Bisoprololhemifumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion – zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, einem Betablocker sowie Diuretika und ggf. Herzglykosiden.

Die Patienten sollten stabil, d.h. ohne akute Insuffizienzzeichen sein, wenn mit der Bisoprolol-Therapie begonnen wird.

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

Während der Aufdosierungsphase und auch im weiteren Verlauf kann eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten.

Dosierung

Aufdosierung

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Dosissteigerung begonnen werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol STADA® wird mit einer Dosititration nach folgendem Schema eingeleitet:

- 1,25 mg 1-mal täglich für 1 Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg 1-mal täglich für die folgende Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 3,75 mg 1-mal täglich für die folgende Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg 1-mal täglich für die folgenden 4 Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg 1-mal täglich für die folgenden 4 Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg 1-mal täglich als Erhaltungsdosis.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 10 mg.

Während der Aufdosierungsphase wird eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und Beobachtung auf Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Die Symptome können bereits am ersten Tag des Therapiebeginns auftreten.

Dosisänderungen

Wenn die höchste empfohlene Dosierung nicht vertragen wird, kann die bereits erreichte Dosis auch schrittweise wieder reduziert werden.

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie wird empfohlen, die Dosierung der Komedikation zu überprüfen. Es kann auch notwendig sein, Bisoprolol zeitweise in reduzierter Dosis anzuwenden oder abzusetzen.

Wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat, ist immer eine Wiederaufnahme der Behandlung bzw. erneute Auftitrierung von Bisoprolol in Betracht zu ziehen.

Falls eine Beendigung der Behandlung erwogen wird, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, da sich bei plötzlichem Absetzen der Zustand des Patienten akut verschlechtern kann.

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

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 STADA® Tabletten sollten morgens eingenommen werden. Die Tabletten können zur Mahlzeit eingenommen werden und sind unzerkaut mit Flüssigkeit zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Bisoprolol ist kontraindiziert bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:

- 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

- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden.

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

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

Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:

- insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch signifikante organische Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt innerhalb den letzten 3 Monate.

Bisoprolol STADA® darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten (Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden)
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie: Genau wie andere β -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität für Allergene als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen steigern. Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verschlimmerung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Allgemeinanästhesie.
- Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu unterbrechen. Der Anästhesist muss über die Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da durch potenzielle Interaktionen mit anderen Arzneimitteln Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflex-tachykardien und der Reflexreaktionen

zur Kompensierung von Blutverlusten 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 Bisoprolol STADA® mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (genauere Informationen siehe Abschnitt 4.5).

Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-Blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können als nonselektive Beta-Blocker, sollten sie, wie alle Beta-Blocker, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen, kann Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Bisoprolol-Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung begonnen werden und die Patienten sorgfältig auf neue Symptome (Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten) überwacht werden.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die symptomatisch werden können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma bronchiale auftreten und eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.

Bei Patienten mit bestehender oder anamnestisch bekannter Psoriasis sollte die Verordnung von Betablockern (z.B. Bisoprolol STADA®) 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 STADA® kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Die Anwendung von Bisoprolol STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Bisoprolol STADA® 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

Calciumantagonisten des Verapamil- 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 atrioventrikulärem Block führen.

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon):

Mögliche Potenzierung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und Verstärkung der negativ-inotropen Wirkung.

Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonodin und Rilmenidin):

Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Calciumantagonisten des Dihydropyridin-Typs wie 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 Potenzierung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit.

Topische Anwendung von Betablockern:

Topische Anwendung von Betablockern (z.B. Augentropfen bei Glaukombehandlung) kann die systemischen Wirkungen von Bisoprolol verstärken.

Parasympathomimetika:

Kombinationstherapie kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko für Bradykardien verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika:

Erhöhung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel:

Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (weitere Informationen zu Vollnarkosen siehe auch Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside:

Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):

NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.

Beta-Sympathomimetika (z.B. Isoprenalin, Dobutamin):

Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z.B. Noradrenalin, Adrenalin):

Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenozeptor-vermittelte vaso-konstriktorische Wirkung dieser Substanzen demaskieren und somit zur Blutdrucksteigerung und Verstärkung einer Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind

bei nichtselektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential:

Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z.B. tricyclische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hypotonie verstärken.

Kombinationen, bei denen bestimmte Auswirkungen zu berücksichtigen sind:

Mefloquin:

Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer):

Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablocker, aber auch 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 des 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 β_1 -selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol darf in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Feten 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 STADA® 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 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 STADA® 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 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen.
Selten: Alpträume, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Selten: Synkope.

Augenerkrankungen

Selten: Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten).
Sehr selten: Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen.

Herzkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie.
Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz.
Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen.

Gefäßkrankungen

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie.
Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese.
Selten: Allergischer Schnupfen (Rhinitis).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Ausschlag).
Sehr selten: Alopezie. Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Ausschlägen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfungszustand, Fatigue.

Untersuchungen

Selten: Erhöhte Triglyceride, erhöhte Leberenzyme (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
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Überdosierungen, d.h. Einnahme von 15 mg täglich statt 7,5 mg, führten zu AV-Blockierungen 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: 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. 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.

Management

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. Unter Umständen 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 mit Isoprenalin-Infusionen oder transvenöser Einführung eines Herzschrittmachers behandelt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz:

Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv-inotropen Arzneimitteln sowie Vasodilatoren.

Bronchospasmen:

Gabe von bronchialerweiternden Arzneimitteln, wie z.B. Isoprenalin, β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie:

Intravenöse Gabe von Glucose.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver β_1 -Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den β_2 -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den β_2 -Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der β_2 -rezeptorvermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In die CIBIS II-Studie wurden insgesamt 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 (Auswurfraction ≤ 35%, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3% auf 11,8% gesenkt (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 Herzinsuffizienz (12% vs. 17,6%, relative Reduktion um 36%) wurden beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des funktionellen 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 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.

An der CIBIS-III-Studie nahmen 1010 Patienten im Alter ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurfraction ≤ 35% teil, die zuvor noch nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer 6-monatigen Initialbehandlung mit entweder Bisoprolol oder Enalapril erhielten die Patienten für 6 bis 24 Monate eine Kombination von Bisoprolol und Enalapril.

Bei der 6-monatigen Initialtherapie mit Bisoprolol zeigte sich tendenziell häufiger eine Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz.

suffizienz. Die Nichtunterlegenheit der Initialtherapie mit Bisoprolol vs. Enalapril wurde in der Per-Protokoll-Analyse nicht nachgewiesen, obwohl die beiden Strategien zur Initialtherapie der chronischen Herzinsuffizienz zu einer vergleichbaren Häufigkeit des primären kombinierten Endpunktes „Tod oder stationäre Aufnahme“ am Ende der Studie führten (32,4% in der Bisoprolol-Gruppe vs. 33,1% in der Enalapril-Gruppe, Per-Protokoll-Population). Diese Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Bisoprolol wird auch zur Behandlung der Hypertonie und der Angina pectoris angewendet.

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 bei 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 Clearance-Wege aus dem Organismus ausgeschieden. 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50% werden als unveränderte Substanz über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10–12 Stunden resultiert in einer Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppe

Da Bisoprolol zu gleichen Teilen über Leber und Nieren eliminiert wird, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden.

Bei Patienten mit einer 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 betragen die maximalen Plasmakonzentration bei täglicher Gabe von 10mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Kanze-

rogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol in hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Fruchtresorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 30 und 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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

70873.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. Mai 2016

10. Stand der Information

September 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin