



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bisogamma® 5

Bisogamma® 10

Wirkstoff: Bisoprololhemifumarat 5 mg bzw. 10 mg
Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Für *Bisogamma® 5*: 1 Filmtablette mit Bruchkerbe enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat

Für *Bisogamma® 10*: 1 Filmtablette mit Bruchkerbe enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Bisogamma® 5:

Runde, hellgelbe Filmtabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisogamma® 10:

Runde, beige-braune Filmtabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Grundsätzlich sollte die Behandlung mit niedrigen Dosen einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. In jedem Fall sollte die Dosierung individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz und dem Behandlungserfolg, festgelegt werden.

Essentielle Hypertonie

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololfumarat (entsprechend 1 Filmtablette *Bisogamma® 5* bzw. ½ Filmtablette *Bisogamma® 10*).

Bei leichten Formen der Hypertonie (WHO-Stadium I; diastolischer Blutdruck bis zu 105 mmHg) kann die Behandlung mit einmal täglich 2,5 mg Bisoprololfumarat (entsprechend ½ Filmtablette *Bisogamma® 5*) ausreichend sein.

Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg Bisoprololfumarat (entsprechend 2 *Bisogamma® 5* bzw. 1 Filmtablette *Bisogamma® 10*) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximale empfohlene Dosis ist 20 mg einmal täglich.

Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololfumarat (entsprechend 1 Filmtablette *Bisogamma® 5* bzw. ½ Filmtablette *Bisogamma® 10*).

Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg Bisoprololfumarat (entsprechend 2 Filmtabletten *Bisogamma® 5* bzw. 1 Filmtablette *Bisogamma® 10*) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Die maximale empfohlene Dosis ist 20 mg einmal täglich.

Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichter oder mittlerer Ausprägung ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololfumarat nicht überschritten werden.

Kinder

Zur Anwendung von Bisoprolol bei Kindern liegen keine Daten vor, daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind möglichst morgens nüchtern oder zum Frühstück unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Die Therapie mit *Bisogamma®* sollte – insbesondere bei Patienten mit Angina pectoris – nicht abrupt, sondern grundsätzlich ausschleichend (d. h. über 7–10 Tage) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Bisogamma® darf nicht eingenommen werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Bisoprololhemifumarat oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1)
- Überempfindlichkeit gegen Beta-Rezeptorenblocker
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Therapie mit inotropischen Substanzen erfordert)
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades
- Sinusknotensyndrom (Sick Sinus Syndrome)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- symptomatischer Hypotonie (systolisch weniger als 90 mmHg)
- metabolischer Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z. B. chronisch obstruktive Lungenfunktionsstörung, Asthma bronchiale)
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) (siehe Abschnitt 4.5)
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)

- Kindern (keine Therapieerfahrungen).

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die Dosierungsanleitung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Amiodaron) bei Patienten, die mit *Bisogamma®* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit darf die Behandlung mit Bisoprolol nicht abrupt beendet werden, wenn dies nicht dringend angezeigt ist, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit starken Schwankungen der Blutzuckerwerte. Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden,
- strenger Fastendiät und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände)
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen, als die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen verstärken. Eine Behandlung mit Epinephrin liefert eventuell nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.
- AV-Block 1. Grades,
- Prinzmetal-Angina
- Peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Insbesondere zu Beginn der Therapie kann es zu einer Verschlimmerung der Symptome kommen.

Patienten mit Psoriasis bzw. mit Psoriasis in der Vorgeschichte sollten nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung einer Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern (z. B. Bisoprolol) unterzogen werden.

Die Symptome einer Thyreotoxikose können unter der Behandlung mit Bisoprolol verschleiert werden.

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

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten sollen, muss der Anästhesist über die Beta-Blockade hingewiesen werden. Wenn es für notwendig erachtet wird, die Beta-Blocker-Therapie vor dem Eingriff zu unterbrechen, sollte dies stufenweise erfolgen und rund 48 Stunden vor der Anästhesie beendet sein.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die eventuell Symptome verursachen können, wird eine gleichzeitige bronchien-erweiternde Therapie empfohlen. Gelegentlich kann bei Patienten mit Asthma ein Anstieg des Atemwegswiderstands auftreten, daher kann es notwendig sein, die Dosis der Beta-2-Sympathomimetika zu erhöhen.



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

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:

Calciumantagonisten vom Verapamil- und in geringerem Ausmaß auch vom Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Amiodaron): Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung.

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Amiodaron) bei Patienten, die mit **Bisogamma®** behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin; siehe auch Abschnitt 4.3). Die intravenöse Verabreichung von Verapamil an Patienten, die mit einem Betablocker behandelt werden, kann zu einer ausgeprägten Hypotonie und einem AV-Block führen.

Zentral wirksame antihypertensive Arzneimittel (z. B. Clonidin, Methyldopa, Moxonidin, Reserpin, Guanfacin): Die gleichzeitige Anwendung von zentral wirkenden blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu einer Verringerung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens sowie zu einer Vasodilatation führen. Ein plötzliches Absetzen kann das Risiko für eine „Rebound-Hypertonie“ erhöhen. Zentral wirksame antihypertensive Arzneimittel dürfen daher erst abgesetzt werden, wenn einige Tage zuvor die Verabreichung von **Bisogamma®** beendet wurde. Anschließend können die zentral wirksamen antihypertensiven Arzneimittel stufenweise abgesetzt werden.

Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit **Bisogamma®** eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

Klasse-I-Antiarrhythmika: Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und der negative inotrope Effekt gesteigert sein.

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

Klasse-III-Antiarrhythmika: Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Bisogamma®** und herzwirksamen Glykosiden kann es zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Erhöhung der atrioventrikulären Überleitungszeit kommen.

Parasympathomimetika: Die gleichzeitige Verabreichung kann die atrioventrikuläre

Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.

Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen zur Behandlung eines Glaukoms) kann die systemischen Wirkungen von Bisoprolol verstärken.

Nicht-steroidale Entzündungshemmer Antiphlogistika (NSAIDs): Verminderte blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol.

Beta-Sympathomimetika: Die Kombination mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Wirkstoffe abschwächen.

Sympathomimetika, die sowohl die Beta-, als auch die Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin): In Kombination mit Bisoprolol ist ein Blutdruckanstieg möglich.

Die gleichzeitige Einnahme von Ergotamin-derivaten (z. B. in ergotaminhaltigen Migränertherapeutika) und **Bisogamma®** kann zu einer Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen führen.

Insulin oder orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts. Warnzeichen einer Hypoglykämie – insbesondere Tachykardie und Tremor – können durch Blockade der β -Adrenorezeptoren verschleiert oder abgemildert werden. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Rifampicin kann die blutdrucksenkende Wirkung von **Bisogamma®** vermindern.

Die Wirkung von **Bisogamma®** kann durch Cimetidin, Hydralazin und Alkohol verstärkt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von **Bisogamma®** mit Anästhetika kann zu einer Schwächung der Reflextachykardie und zu einem höheren Risiko für das Auftreten einer Hypotonie führen. Daher sollte vor einer Allgemeinnarkose der Narkosearzt über die Behandlung mit **Bisogamma®** informiert werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung von **Bisogamma®** kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel, (z. B. ACE-Hemmer), Diuretika, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisogamma® wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer dies ist eindeutig notwendig. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, wird die Überwachung der uteroplazentaren Durchblutung und des fötalen Wachstums empfohlen. Im Fall schädlicher Wirkungen auf die Schwangerschaft oder den Fötus sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.

Wegen der Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypotonie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen sollte die Therapie mit Biso-

prololfumarat 48–72 Stunden vor der Geburt beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen Neugeborene 48–72 Stunden nach der Entbindung sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind im Allgemeinen während der ersten 3 Tage zu erwarten. (Siehe auch Abschnitt 5.3)

Stillzeit

Der Übergang von Bisoprololfumarat in die Muttermilch ist bisher beim Menschen nicht untersucht. Da der Wirkstoff jedoch im Tierversuch in der Milch nachgewiesen werden konnte, wird vom Stillen während der Einnahme von **Bisogamma®** abgeraten.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
sehr selten ($< 1/10.000$)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit*
Gelegentlich: Asthenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen*,
Selten: Ohnmacht
Sehr selten: kurzdauernder Gedächtnisverlust

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen
Selten: verminderter Tränenfluß (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raum und des Mediastinums

Gelegentlich: Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Asthma bronchiale) zu Atemnot kommen.
Selten: allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt

Häufig: Appetitlosigkeit und Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Schmerzen und Krämpfe im Bauchraum)



Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe (z. B. Wadenkrämpfe)

Sehr selten: Erkrankungen der Gelenke (Arthropathie) mit Befall eines oder mehrerer Gelenke (Mono- oder Polyarthrit)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen (Parästhesien), Hypotonie – auch beim Übergang vom Liegen zum Stehen (orthostatische Dysregulation); Eine Verstärkung der Beschwerden bei Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Patienten mit Raynaud-Syndrom) wurde beobachtet.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen; Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe), Bradykardie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Sehr selten: Ohrensausen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Allergische Hautreaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) (z. B. Rötung, Juckreiz, Ausschlag, photoallergisches Exanthem, Urtikaria), Schwitzen

Sehr selten: Alopezie. Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlechtern bzw. zu psoriasiformen Exanthen führen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Libido- und Potenzstörungen

Sehr selten: Induratio penis plastica (Peyronie's disease)

Leber und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen

Selten: Albträume oder verstärkte Traumaktivität, Halluzinationen

Sehr selten: Gefühlsschwankungen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten, ein bereits manifestes Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit **Bisogamma®** zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Untersuchungen

Selten: erhöhte Serumlipid-Werte (Cholesterol, Triglyzeride), erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)

Sehr selten: Gewichtszunahme

* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen nur leichter Art und verschwinden gewöhnlich innerhalb von 1–2 Wochen von selbst.

Besondere Hinweise:

Bei Patienten mit Hyperthyreose können unter der Therapie mit **Bisogamma®** die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (z. B. Herzrasen, Zittern) verschleiert werden. Beta-Rezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgesichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

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

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, akuter Herzinsuffizienz, Hypoglykämie und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Es besteht eine große Schwankungsbreite hinsichtlich der individuellen Empfindlichkeit gegenüber einer einzelnen hohen Dosis an Bisoprolol, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich sehr empfindlich reagieren.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz und/oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit **Bisogamma®** umgehend abgesetzt werden und unterstützende, symptomatische Maßnahmen müssen ergriffen werden. Bei nur kurzer Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (Aktivkohle, Gabe eines Abführmittels) versucht werden, die systemische Aufnahme von **Bisogamma®** zu vermindern.

Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen neben der Überwachung der vitalen Parameter wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, des Säure-Basen-Haushaltes, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen ggf. korrigiert

werden. Maschinelle Beatmung kann erforderlich werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin: 0,5–2,0 mg intravenös als Bolus
- Glukagon: initial 1–10 mg intravenös, anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion
- Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin
- Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.
- Bei Bronchospasmus können Beta-2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i. v. gegeben werden.
- Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

Aufgrund begrenzter Daten wird vermutet, dass Bisoprolol nur schwer dialysiert werden kann.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonist

ATC-Code: C07AB07.

Bisoprolol ist ein Beta-Rezeptorenblocker, der bezüglich der Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol besitzt eine ausgeprägte β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Bisoprolol kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren in geringem Ausmaß eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Aufgrund einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10–12 Stunden wirkt Bisoprolol über 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme wird Bisoprolol zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsquote ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Bei der ersten Leberpassage (First-pass-Effekt) werden maximal 10 % der Dosis durch Metabolisierung inaktiviert.

Bisoprolol wird zu 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Interaktionen mit anderen Pharmaka im Sinne von Verdrängung aus einer Plasmaproteinbindung treten daher nicht auf. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist unempfindlich gegen pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, z. B. bei erhöhten sauren Alpha-1-Glykoproteinen.

Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein mittelgroßes Verteilungsvolumen auf. Die genaue Bestimmung nach i. v. Applikation ergab ($x \pm$ SEM) $226 \pm 11,1$. Bisoprolol wird über zwei äquieffektive Clearance-Wege – zur Hälfte Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten in der Leber,



zur anderen Hälfte renale Ausscheidung als unveränderte Substanz – aus dem Plasma entfernt.

Bisoprolol bedarf daher im Allgemeinen keiner Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichter oder mittlerer Ausprägung. Bei Patienten mit fortgeschrittener Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololfumarat nicht überschritten werden.

Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10–12 Stunden aus dem Plasma entfernt. Maximale Plasmaspiegel werden 1–3 Stunden nach Applikation erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

s. Ziffer 4.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

b) Sub-/chronische Toxizität

Studien an Ratten und Hunden mit einer Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten ergaben keine spezifischen toxischen Organschädigungen. Die Befunde nach oraler Gabe eines Vielfachen der therapeutischen Dosis sind β -Blocker-spezifisch, als übersteigerte pharmakodynamische Effekte zu werten und reversibel.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro und in-vivo Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Bisoprolol. Kanzerogenitätsstudien an der Maus und der Ratte verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Bisoprololfumarat ergeben. Embryonale Effekte traten bei Dosierungen zwischen 6–10 mg/kg/Tag bei Kaninchen und mehr als 40 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Fertilität, Schwangerschaftsverlauf und postnatale Entwicklung der Nachkommen waren bei Ratten nicht oder nur im maternaltoxischen Dosisbereich beeinträchtigt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bisogamma® 5:

Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Talkum, Eisenoxidhydrat (E172), Hypromellose

Bisogamma® 10:

Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Macrogol 6000, Polysorbat 20, Titandioxid (E171), Calciumcarbonat, Talkum, Eisenoxidhydrat (E172), Hypromellose (HPMC 5), Hypromellose (HPMC 50)

6.2 Inkompatibilitäten

keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt
für **Bisogamma® 5:** 4 Jahre,
für **Bisogamma® 10:** 3 Jahre.

Diese Arzneimittel sollten nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Lagerung sollte in der Originalverpackung erfolgen.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Filmtabletten in Blisterverpackung im Umkarton

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 300 Filmtabletten (Bündelpackungen)

Bisogamma® 5 mg: Bündelpackungen mit 100 (2 x 50) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Deutschland

Tel.: 07031/6204-0

Fax: 07031/6204-31

E-mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Deutschland

Telefon: 0800/ 00 04 433

Fax: 0800/ 00 04 434

E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. Zulassungsnummern

Bisogamma® 5: 38601.00.00

Bisogamma® 10: 38601.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Datum der Verlängerung

Erteilung der Zulassungen:

28.02.2000

Verlängerung der Zulassungen:

10.04.2008

10. Stand der Information

Juli 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt