

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bisogamma® 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Bisogamma® 2,5 mg Tabletten***

Jede Tablette enthält 2,5 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 68 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Bisogamma® 2,5 mg Tabletten

Weiß, nicht überzogene längliche Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

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 (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit, einem ACE-Hemmer (oder einen Angiotensin-Rezeptorenblocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Beta-Rezeptorenblocker, 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.

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 1 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 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.

Dosisanpassung

Wenn die höchste empfohlene Dosierung nicht gut vertragen wird, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis erwogen werden.

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie sollte die Dosierung der Komedikation 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 Bisoprololdosis 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.

Art der Anwendung

Bisoprolol-Tabletten sollten morgens unzerkaut mit etwas Flüssigkeit und gegebenenfalls etwas Nahrung eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen***Nieren- oder Leberfunktionsstörungen***

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern, daher kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol ist kontraindiziert bei 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 (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie

- symptomatischer Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenfunktionsstörung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose

Bisoprolol Tabletten sind kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Warnhinweise***

Der Beginn einer Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine regelmäßige Beobachtung. Zu Dosierung und Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Es liegen keine therapeutischen Erfahrungen einer Bisoprolol-Behandlung der Herzinsuffizienz vor bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen und Bedingungen:

- Insulin abhängiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionseinschränkung
- schwere Leberfunktionseinschränkung
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch signifikante organische Herzklappenerkrankung
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie (z. B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie andere Beta-Rezeptorenblocker kann Bisoprolol die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere einer allergischen Reaktion verstärken. Eine Behandlung mit Adrenalin erzielt nicht immer die gewünschte Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn ist möglich.

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

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.

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 Beta₂-Sympathomimetikums erforderlich werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Doping

Die Anwendung von Bisogamma® 2,5 mg Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

– Nicht empfohlene Kombinationen

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.

Calciumantagonisten des Verapamil- und in geringerem Ausmaß des Diltiazem-Typs:

Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung. Intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer schweren Hypotonie und einem atrio-ventrikulären Block führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonodin, 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 (z.B. 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 atrio-ventrikuläre Überleitungszeit.

Parasympathomimetika:

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

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

Insulin und orale Antidiabetika:

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

Narkosemittel:

Verminderung einer Reflex tachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Digitalisglykoside:

Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit, Verlangsamung der Herzfrequenz.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID): NSAID 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 Vaso- konstriktion 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 Potenzial (z.B. Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine)** können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

– Kombinationen die zu berücksichtigen sind

Mefloquin:

Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

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

Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablockade sowie des Risikos für hypertensive Krisen.

Rifampicin:

Durch die Induktion des hepatischen des Arzneimittels metabolisierenden Enzyms ist eine leichte Verringerung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglich. In der Regel ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 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 Beta₁-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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde 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 (Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Untersuchungen:

Selten: Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Bradykardie

Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Selten: Synkope

Augenerkrankungen:

Selten: Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)

Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese

Selten: Allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Jucken, Flush, Ausschlag

Sehr selten: Alopezie. Beta-Rezeptorenblocker können eine Schuppenflechte (Psoriasis) auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Ausschlägen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie, insbesondere bei Patienten mit Herzerkrankung

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Potenzstörungen

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die am häufigsten bei Überdosierung mit einem Beta-Blocker zu erwartenden Symptome sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Es gibt nur wenig Erfahrung mit einer Überdosierung von Bisoprolol, nur einige wenige Fälle einer Überdosierung mit Bisoprolol sind berichtet worden. Bradykardie und/oder Hypotonie wurden festgestellt. Alle Patienten erholten sich. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich.

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

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 oder einem passageren Herzschrittmacher unterzogen werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von i.v. Diuretika, positiv inotropen Arzneimitteln sowie Vasodilatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Arzneimittel wie z. B. Isoprenalin, Beta₂-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Bisoprolol ist ein hochselektiver Beta₁-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den Beta₂-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den Beta₂-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der Beta₂-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch

Bisoprolol zu rechnen. Die Beta₁-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

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 Titrationphase 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. 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 wird auch zur Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit 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

Bisoprolol wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und hat nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30 %, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg und die Gesamt-Clearance ca. 15 l/h.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10–12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

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. Da Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden.

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

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.

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

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Crospovidon (Typ B)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung in einer bedruckten Faltschachtel.

Packungsgrößen: 25, 30, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Deutschland
Tel: 07031/6204-0
Fax: 07031/6203-31
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. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 85062.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.02.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt