

### 1. Bezeichnung der Arzneimittel

Bisoprolol Sandoz 5 mg Filmtabletten  
Bisoprolol Sandoz 10 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Bisoprololhemifumarat

#### *Bisoprolol Sandoz 5 mg*

1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat.

#### *Bisoprolol Sandoz 10 mg*

1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat.

Sonstiger Bestandteil:  
Lactose – Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

#### *Bisoprolol Sandoz 5 mg*

Runde, gewölbte gelbfarbene Filmtabletten mit einer Kreuzbruchkerbe und mit der Prägung „BIS 5“ auf einer Seite.

Die Filmtablette kann geviertelt werden.

#### *Bisoprolol Sandoz 10 mg*

Runde, gewölbte aprikotfarbene Filmtabletten mit einer Kreuzbruchkerbe und mit der Prägung „BIS 10“ auf einer Seite.

Die Filmtablette kann geviertelt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- essentielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)
- 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

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 1-mal täglich 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 1 Filmtablette Bisoprolol Sandoz 5 mg oder ½ Filmtablette Bisoprolol Sandoz 10 mg).

Bei leichten Formen der Hypertonie (WHO-Stadium I; diastolischer Blutdruck bis zu 105 mmHg) kann die Behandlung mit 1-mal täglich 2,5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend ½ Filmtablette Bisoprolol Sandoz 5 mg oder ¼ Filmtablette Bisoprolol Sandoz 10 mg) ausreichend sein.

Bei Bedarf kann die Dosis auf 1-mal täglich 10 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 2 Filmtabletten Bisoprolol Sandoz 5 mg oder 1 Filmtablette Bisoprolol Sandoz

10 mg) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg.

#### Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)

Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 1 Filmtablette Bisoprolol Sandoz 5 mg oder ½ Filmtablette Bisoprolol Sandoz 10 mg).

Bei Bedarf kann die Dosis auf 1-mal täglich 10 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 2 Filmtabletten Bisoprolol Sandoz 5 mg oder 1 Filmtablette Bisoprolol Sandoz 10 mg) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg.

#### Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- und/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 Bisoprololhemifumarat nicht überschritten werden.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### Kinder

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern. Aus diesem Grund kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol Sandoz sollte – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. Halbierung der Dosis im Wochenabstand).

#### Stabile chronische mittelgradige bis schwere Herzinsuffizienz

Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem anderen Vasodilatator 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 Erfahrung 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 chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosis titration.

Die Behandlung mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Dosissteigerung nach folgendem Schema eingeleitet werden:

1,25 mg 1-mal täglich für 1 Woche (für diese Dosierung stehen andere Dosisstärken zur Verfügung)

Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 2,5 mg 1-mal täglich für 1 Woche

Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 3,75 mg 1-mal täglich für 1 Woche (für diese Dosierung stehen andere Dosisstärken zur Verfügung)

Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 5 mg 1-mal täglich für 4 Wochen

Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 7,5 mg 1-mal täglich für 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 Bisoprololhemifumarat.

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 höchst empfohlene Dosierung nicht gut vertragen wird, kann eine allmähliche Reduzierung erwogen werden.

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

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

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

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

Die Behandlung mit Bisoprolol sollte nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. Halbierung der Dosis im Wochenabstand).

#### Nieren- oder Leberinsuffizienz

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

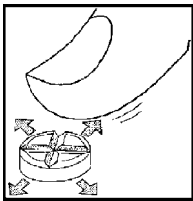
Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern. Aus diesem Grund kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind möglichst morgens nüchtern oder zum Frühstück unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

#### So teilen Sie die Bisoprolol Sandoz Filmtablette (Snap Tab):

Legen Sie die Filmtablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine harte Unterlage. Durch leichten Daumendruck von oben zerteilen Sie die Filmtablette in vier gleich große Teile.



#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol Sandoz darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprololhemifumarat oder einen der sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (mit weniger als 60 Schlägen pro Minute vor Behandlungsbeginn)
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- metabolischer Azidose
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Kombinationen mit Floctafenin und Sultoprid (siehe auch Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

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

Die Behandlung mit Bisoprolol Sandoz sollte – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.2)

Die Behandlung mit Bisoprolol Sandoz sollte bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht erfolgen.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten, Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- längerem strengen Fasten
- Prinzmetal-Angina
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- laufender Desensibilisierungstherapie
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren  $\beta$ -Blocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende  $\beta$ -Blockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit  $\beta$ -Blockern unterrichtet sein, da potenzielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflex tachykardien und die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der  $\beta$ -Blockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

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

- insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- schwere Störungen der hepatischen Funktion
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- und Diltiazem-Typs, mit Klasse-I-Antiarrhythmika und mit zentral angreifenden Antihypertensiva wird generell nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatori-

sche Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums erforderlich machen.

Wie auch andere  $\beta$ -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Der therapeutische Einsatz von Adrenalin bringt unter Behandlung mit Bisoprolol nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von  $\beta$ -Rezeptorenblockern (z. B. Bisoprolol Sandoz) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Zu Beginn der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung des Patienten erforderlich. Zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Die Anwendung von Bisoprolol Sandoz kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Bisoprolol als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bisoprolol Sandoz nicht einnehmen.

#### Hinweis für Diabetiker

1 Filmtablette enthält weniger als 0,01 BE.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Kombinationen, die kontraindiziert sind:

##### **Floctafenin:**

$\beta$ -Blocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen bei einer ggf. durch Floctafenin ausgelösten Hypotonie oder Schock verhindern.

##### **Sultoprid:**

Bisoprolol sollte nicht gleichzeitig mit Sultoprid angewendet werden, weil ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien besteht.

##### Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:

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

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

##### **Calciumantagonisten vom Verapamil- oder in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ:**

Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Erregungsleitung.

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter  $\beta$ -Blocker-Therapie zu einer

ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

**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 der Herzschlagfolge und des Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der  $\beta$ -Blockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

**Calcium-Antagonisten vom 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 (z. B. Amiodaron):**

Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit.

**Parasympathomimetika:**

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

**Topische Anwendung von  $\beta$ -Blockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung)** kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

**Insulin und orale Antidiabetika:**

Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der  $\beta$ -Adrenorezeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

**Narkosemittel:**

Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4)

**Digitalisglykoside:**

Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

**Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs):**

Verminderte blutdrucksenkende Wirkung.

**$\beta$ -Sympathomimetika (z. B. Dobutamin, Orciprenalin):**

Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

**Sympathomimetika, die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin):**

Mögliche Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Claudicatio intermittens. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven  $\beta$ -Blockern wahrscheinlicher.

**Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere Antihypertensiva:**

Gesteigerter blutdrucksenkender Effekt.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

**Mefloquin:**

Erhöhtes Risiko für Bradykardien

**Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer):**

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des  $\beta$ -Blockers, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken.

Im Allgemeinen vermindern  $\beta$ -Blocker 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  $\beta$ -Blocker erforderlich ist, so sind  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker 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 Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebens-tage auf.

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 im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$ )
Sehr selten	( $< 1/10\ 000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen, Schlafstörungen  
Selten: Alpträume, Halluzinationen.

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.

Herz- und Kreislaufkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)  
Häufig: Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)  
Gelegentlich: AV-Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz  
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raumes und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese  
Selten: allergische Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden (wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckten, Flush, Exanthem)  
Sehr selten: Haarausfall,  $\beta$ -Blocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen.

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit\*  
Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

Untersuchungen

Selten: erhöhte Triglycerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (GOT und GPT).

\* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind

im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

#### 4.9 Überdosierung

##### a) Symptome der Intoxikation

Überdosierungen, d. h. Einnahme von 15 mg täglich statt 7,5 mg führten zu einem AV-Block III. Grades, Bradykardie und Schwindelerscheinungen. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines  $\beta$ -Blockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprololhemifumarat 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.

##### b) Therapie von Intoxikationen

Generell sollte bei einer Überdosierung die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt 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,  $\beta_2$ -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

**Hypoglykämie:** Intravenöse Gabe von Glucose.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonist, selektiv

ATC-Code: C07AB07

Bisoprolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorblocker 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 Atemwegwiderstandes sowie der  $\beta_2$ -rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die  $\beta_1$ -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bisoprolol weist keine ausgeprägte negativ inotrope Wirkung auf.

Bisoprolol erreicht seine maximale Wirkung 3–4 Stunden nach oraler Einnahme. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10–12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei 1-mal täglicher Gabe. Die maximale antihypertensive Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

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 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  $\geq$  65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $\leq$  35 % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern,  $\beta$ -Rezeptorblockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer initialen Phase mit Bisoprolol oder Enalapril über 6 Monate wurden die Patienten über 6 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: 32,40 % bei initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1 % bei initialer Enalapril-Therapie). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol bei älteren Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz verlangsamt Bisoprolol den Herzschlag und verringert das Schlagvolumen, so dass das Herzauswurfvolumen und der Sauerstoffverbrauch vermindert sind. Bei chronischer Verabreichung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Widerstand ab. Unter anderem wird die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Wirkungsmechanismus für die antihypertensive Wirkung der  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker diskutiert.

Bisoprolol unterdrückt die Antwort auf sympathoadrenerge Aktivität durch die Blockade kardialer  $\beta_1$ -Rezeptoren. Dies verursacht eine Verlangsamung des Herzschlags und eine Verringerung der Kontraktilität und führt somit zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch, welcher bei Angina pectoris mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit den erwünschten Effekt darstellt.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme wird Bisoprolol zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die Resorptionsquote ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Der First-Pass-Effekt beträgt  $\leq$  100%. Daraus resultiert eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 90% nach oraler Gabe.

Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg und die Gesamt-Clearance ca. 15 l/h. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 10–12 Stunden (siehe Abschnitt 5.1)

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 anderen 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 leichten oder mittelschweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 unter „Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz“).

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 (NYHY-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 1-mal täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol-hemifumarat  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  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.

In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Bisoprolol keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder auf das Fortpflanzungsverhalten.

Wie von anderen  $\beta$ -Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse 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

Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid hydroxid (E 172), Titandioxid (E 171).

*Zusätzlich für Bisoprolol Sandoz 10 mg:*  
Eisen(III)-oxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-/Alu-Blisters

Originalpackungen mit 30 N1, 50 N2 und 100 N3 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. Inhaber der Zulassung

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
83607 Holzkirchen  
E-Mail: [info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

## 8. Zulassungsnummer

*Bisoprolol Sandoz 5 mg:*  
38364.00.00

*Bisoprolol Sandoz 10 mg:*  
38364.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

04.11.1996/22.05.2003

## 10. Stand der Information

März 2009

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

**Zusätzliche Angaben der Firma Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
zur Bioverfügbarkeit von Bisoprolol Sandoz® 10 mg Filmtabletten**

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 männlichen Probanden ergab für Bisoprolol Sandoz 10 mg im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Test- präparat	Referenz- präparat
$C_{max}$ [ng/ml] maximale Plasma- konzentration	38,23 ± 4,93	37,65 ± 5,17
$t_{max}$ [h] Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration	2,74 ± 0,58	2,81 ± 0,82
$AUC_{0-t}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve	558,48 ± 100,50	537,59 ± 100,31
$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve	580,07 ± 101,50	563,71 ± 99,75

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Siehe Abbildung

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Bisoprolol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

