



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

BisoHEXAL® 5 mg, Filmtabletten  
BisoHEXAL® 10 mg, Filmtabletten

Wirkstoff: Bisoprololhemifumarat

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*BisoHEXAL 5 mg*  
1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 1,24 mg Lactose-Monohydrat.

*BisoHEXAL 10 mg*  
1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 2,48 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

*BisoHEXAL 5 mg*  
Gelbe, runde Filmtabletten mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS5“. Die Filmtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

*BisoHEXAL 10 mg*  
Aprikotfarbene, runde Filmtabletten mit kreuzförmiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BIS10“. Die Filmtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertonie
- Angina pectoris
- Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Bluthochdruck/Angina pectoris  
Erwachsene

Die Dosiseinstellung muss individuell erfolgen. Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 5 mg täglich zu beginnen.

Die übliche Dosierung beträgt 1-mal täglich 10 mg, die maximale empfohlene Dosis 20 mg pro Tag.

*Ältere Patienten*

Es wird empfohlen, die Therapie mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen.

*Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz*

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

Die Erfahrung mit der Einnahme von Bisoprolol bei Dialysepatienten ist begrenzt und es gibt keine Hinweise auf eine notwendige Änderung des Dosierungsschemas.

*Abbrechen der Behandlung*

Die Behandlung sollte nicht abrupt abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosierung sollte langsam, durch wöchentliche Halbierung der Dosis, reduziert werden.

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz (CHF)

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Betablocker, Diuretika und, falls geeignet, Herzglykosiden. Das Krankheitsbild des Patienten sollte stabil sein (ohne akute Dekompensation), wenn die Behandlung mit Bisoprolol begonnen wird.

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

Eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie können während und nach der Titrationsphase auftreten.

*Titrationsphase*

Bei der Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine Titrationsphase erforderlich. Die Behandlung mit Bisoprolol muss mit einer schrittweisen Aufdosierung nach folgendem Schema begonnen werden:

- 1,25 mg 1-mal täglich für 1 Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg 1-mal täglich für 1 weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 3,75 mg 1-mal täglich für 1 weitere Woche - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg 1-mal täglich für die 4 folgenden Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf

- 7,5 mg 1-mal täglich für die 4 folgenden Wochen - wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg 1-mal täglich als Erhaltungsdosis

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

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Kontrolle der Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck) und der Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Derartige Symptome können schon innerhalb des 1. Tages nach Therapiebeginn auftreten.

*Therapieänderungen*

Wenn die maximale empfohlene Dosis nicht vertragen wird, ist eine schrittweise Dosisreduktion zu erwägen.

Falls eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten, empfiehlt es sich, die Dosierung der Begleitmedikation neu festzulegen. Es kann aber auch erforderlich sein, vorübergehend die Dosis von Bisoprolol zu reduzieren oder die Therapie mit Bisoprolol zu beenden.

Eine Wiederaufnahme bzw. Wiederaufdosierung von Bisoprolol sollte prinzipiell erwogen werden, wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat.

**Dauer der Behandlung**

Die Therapie der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist generell eine Langzeitbehandlung.

Wenn die Therapie beendet werden soll, empfiehlt sich eine schrittweise Verringerung der Dosis, da sich bei abruptem Absetzen der Zustand des Patienten akut verschlechtern kann. Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Therapie nicht abrupt abgesetzt werden. Eine schrittweise Dosisreduktion wird empfohlen.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Die Aufdosierung sollte daher bei dieser Patientengruppe mit erhöhter Vorsicht erfolgen.

**Alle Anwendungsgebiete**

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen, daher kann die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.



#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten morgens eingenommen werden und können zur Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollten mit etwas Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, mit erforderlicher i.v. inotroper Therapie
- kardiogenem Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- metabolischer Azidose
- schweren Formen von Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- Kombinationen mit Floctafenin und Sultoprid.

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

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Behandlung mit Bisoprolol nicht abrupt beendet werden - es sei denn, dies ist eindeutig angezeigt -, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einleitung der Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol bedarf der regelmäßigen Überwachung. Zur Dosierung und Art der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Es besteht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit das Risiko eines Myokardinfarkts und plötzlichen Todes, wenn die Behandlung abrupt beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Bisoprolol muss bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- AV-Block 1. Grades
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten. Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden.
- strengem Fasten
- Prinzmetal-Angina
- Bronchospasmen (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen) Bei Bronchialasthma oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, 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  $\beta_2$ -Sympathomimetikums erforderlich machen.
- laufender Desensibilisierungstherapie. Bisoprolol kann ebenso wie andere Betablocker sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Der therapeutische Einsatz von Adrenalin bringt unter Behandlung mit Bisoprolol nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung 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 und Intubation sowie in der postoperativen Phase. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Therapie mit Betablockern perioperativ nicht zu unterbrechen. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle 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 Betablocker-Therapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Es existieren keine therapeutischen Erfahrungen mit Bisoprolol zur Herzinsuffizienzbehandlung bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen oder Funktionsstörungen:

- insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung

- hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen
- Herzinfarkt in den letzten 3 Monaten

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

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

Unter Behandlung mit Bisoprolol können die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiert werden.

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

Die Anwendung von BisoHEXAL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels BisoHEXAL zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten BisoHEXAL nicht einnehmen.

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

##### Kontraindizierte Kombinationen

- Floctafenin: Bei Hypotonie oder Schockreaktionen, wie sie durch Floctafenin hervorgerufen werden können, behindern Betablocker unter Umständen die kardiovaskulären Kompensationsmechanismen.
- Sultoprid: Bisoprolol sollte nicht zusammen mit Sultoprid gegeben werden, da bei dieser Kombination ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht.

##### Nicht empfohlene Kombinationen

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Kontraktilität und atrioventrikuläre Erregungsüberleitung können negativ beeinflusst werden. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablocker-Therapie zu ausgeprägter Hypotonie und AV-Blockierung führen.
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.



- zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann über eine Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Auswurfvolumen, Vasodilatation) zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Bei abruptem Absetzen der genannten Arzneimittel kann, insbesondere vor Beendigung der Betablocker-Therapie, das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöht werden.

**Mit besonderer Vorsicht anzuwendende Kombinationen**

- Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung nimmt das Hypotonierisiko zu und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.
- Hypertonie, Angina pectoris: Klasse-I-Antiarhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann potenziert und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden.
- Klasse-III-Antiarhythmika (z. B. Amiodaron): Der Effekt auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit kann verstärkt werden.
- topisch anzuwendende Betablocker (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Bei kombinierter Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängert und das Risiko für Bradykardien erhöht sein.
- Insulin und orale Antidiabetika: Der blutzuckersenkende Effekt wird verstärkt. Durch Blockade der Beta-Adrenorezeptoren können die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiert werden.
- Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Hypotonierisiko (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie siehe auch Abschnitt 4.4).
- Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz und Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSARs können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol verringern.
- Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.
- Sympathomimetika, die sowohl Betas als auch Alpha-Rezeptoren stimulieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenorezeptor-vermittelten vasostrriktorischen Effekte dieser Stoffe

demaskieren und somit zu einer Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung einer vorbestehenden Claudicatio intermittens führen. Solche Wechselwirkungen sind bei nichtselektiven Betablockern wahrscheinlicher.

- Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine), kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

**Bei Kombination zu berücksichtigen**

- Mefloquin: erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung des Betablockers, aber auch erhöhtes Risiko für eine hypertensive Krise.
- Rifampicin: leichte Verringerung der Halbwertszeit von Bisoprolol möglich aufgrund der Induktion von Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzymen. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Kreislaufstörungen.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**  
Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder den Fetus/das Neugeborene auswirken.

Generell vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauteriner Wachstumsverzögerung, Tod des Feten, Fehlgeburt oder vorzeitiger Wehentätigkeit kommen. Unerwünschte Wirkungen (z. B. Hypoglykämie oder Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Sofern die Behandlung mit einem Betablocker in der Schwangerschaft erforderlich ist, sind  $\beta_1$ -selektive Adrenorezeptorenblocker zu bevorzugen.

Bisoprolol wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, eine Anwendung ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Therapie mit Bisoprolol als erforderlich angesehen wird, wird eine Überwachung der uteroplazentaren Durchblutung und des fetalen Wachstums empfohlen. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus wird die Erwägung von Therapiealternativen empfohlen. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebensstage auf.

**Stillzeit**

Es liegen keine Daten zum Übertreten von Bisoprolol in die menschliche Muttermilch

oder zur Unbedenklichkeit einer Exposition des Neugeborenen gegenüber Bisoprolol vor. Daher wird das Stillen während der Behandlung mit Bisoprolol nicht empfohlen.

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

Es wurden keine gezielten Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In einer Studie mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde die Fahrtüchtigkeit durch Bisoprolol nicht herabgesetzt. Trotzdem kann aufgrund individuell unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung oder bei Änderungen der Medikation sowie im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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:* Depressionen, Schlafstörungen  
*Selten:* Albträume, 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 Kreislauf-Erkrankungen**

*Sehr häufig:* Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)  
*Häufig:* Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)  
*Gelegentlich:* AV-Überleitungsstörungen, Verstärkung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)  
*Sehr selten:* thorakale Schmerzen



**Gefäßkrankungen**

*Häufig:* Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz

*Gelegentlich:* orthostatische Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Gelegentlich:* Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese

*Selten:* allergische Rhinitis

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

**Leber- und Gallenerkrankungen**

*Selten:* Hepatitis

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem)

*Sehr selten:* Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthen führen; Alopezie

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*Gelegentlich:* Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Selten:* Potenzstörungen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:* Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit\*

*Gelegentlich:* Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

**Untersuchungen**

*Selten:* erhöhte Triglycerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)

\* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Therapie bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris auf. Sie sind in der Regel mild und verschwinden in der Regel innerhalb von 1-2 Wochen.

**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**

Bei Überdosierung (z. B. einer Tagesdosis von 15 mg statt 7,5 mg) wurde über AV-Blockierungen 3. Grades, Bradykardie und Schwindelgefühle berichtet. Im Allgemeinen sind die häufigsten zu erwartenden Anzeichen einer Betablocker-Überdosierung Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet. Die betroffenen Patienten litten unter Bradykardie und/oder Hypotonie; alle Patienten erholten sich jedoch. Bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Bisoprolol-Einzeldosis bestehen große interindividuelle Schwankungen, wobei Patienten mit Herzinsuffizienz wahrscheinlich besonders empfindlich reagieren. Daher ist es notwendig, die Behandlung dieser Patienten mit einer allmählichen Aufdosierung entsprechend dem in Abschnitt 4.2 angegebenen Schema zu beginnen.

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol beendet und eine supportive und symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Entsprechend den zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol und den Empfehlungen für andere Betablocker sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, soweit klinisch erforderlich.

- Bradykardie: intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann ein passagerer Herzschrittmacher notwendig sein.
- Hypotonie: intravenöse Gabe von Flüssigkeit und Vasokonstriktoren. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.
- AV-Block (2. oder 3. Grades): Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und sollten mit Isoprenalin-Infusionen oder durch Legen eines passageren Herzschrittmachers behandelt werden.

- Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotrop wirkenden Substanzen und Vasodilatoren.
- Bronchospasmus: Gabe von Bronchodilatoren 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-Rezeptorenblocker, selektiv  
ATC-Code: C07AB07

Bisoprolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Adrenorezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften.

Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren in der glatten Bronchial- und Gefäßmuskulatur sowie den an der Stoffwechselregulation beteiligten  $\beta_2$ -Rezeptoren auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes oder der  $\beta_2$ -rezeptorvermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die  $\beta_1$ -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bisoprolol wird angewendet zur Behandlung der Hypertonie, Angina pectoris und Herzinsuffizienz. Wie auch bei den anderen  $\beta_1$ -Rezeptorblockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasminogenaktivität merklich herabsetzt.

Antianginöser Wirkmechanismus: Bisoprolol unterdrückt durch Blockade der kardialen Betarezeptoren die Reaktionen auf eine sympathische Stimulation. Dies bewirkt eine Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität und vermindert somit den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Die Indikation Herzinsuffizienz wurde in der CIBIS-II-Studie untersucht. In diese Studie wurden insgesamt 2.647 Patienten eingeschlossen, 83 % (n = 2.202) wurden der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) in der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile, symptomatische Herzinsuffizienz (EF  $\leq$  35 % bei der echokardiographischen Messung). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % gesenkt (relative Reduktion um 34 %). Zudem wurde eine Abnahme der Häufigkeit von plötzlichen Todesfällen (3,6 % vs. 6,3 %; relative Abnahme 44 %) und von Klinikeinweisungen aufgrund Herzinsuffizienz (12 % vs. 17,6 %; relative



Abnahme 36 %) beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Status der Patienten gemäß der NYHA-Klassifizierung. Zu Beginn und während der Aufdosierungsphase der Bisoprolol-Therapie wurden Klinikeinweisungen aufgrund von Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter Dekompensation (4,97 %) erforderlich; dies war jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe mit 0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %. Die Anzahl der tödlichen oder zu bleibender Behinderung führenden Schlaganfälle betrug während der gesamten Studiendauer 20 in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1.010 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Auswurfraction  $\leq 35$  % untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden 6-24 Monate lang mit einer Kombination von Bisoprolol und Enalapril behandelt, nachdem sie anfangs eine 6-monatige Therapie mit entweder Bisoprolol oder Enalapril erhalten hatten. Es ergab sich eine tendenziell häufigere Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn Bisoprolol während der 6-monatigen Initialtherapie eingesetzt worden war. Die Nichtunterlegenheit der Erstbehandlung mit Bisoprolol gegenüber der Erstbehandlung mit Enalapril konnte in der Auswertung gemäß Protokoll nicht gezeigt werden; aber die beiden Strategien zur Initialbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz führten zu einer vergleichbaren Häufigkeit des kombinierten primären Endpunkts Tod oder Krankenhauseinweisung bis zum Ende der Studie (32,4 % nach Initialbehandlung mit Bisoprolol vs. 33,1 % nach Initialbehandlung mit Enalapril im Per-Protokoll-Kollektiv). Diese Studie zeigte, dass Bisoprolol alternativ bei älteren Patienten mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann.

Bei akuter Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz setzt Bisoprolol Herzfrequenz und Schlagvolumen herab und vermindert so das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei längerfristiger Anwendung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Gefäßwiderstand ab.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Einnahme wird Bisoprolol resorbiert und hat eine absolute 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.

Entsprechend der Plasmahalbwertszeit von 10-12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei 1-mal täglicher Gabe erzielt.

Bisoprolol wird über 2 gleichwertige Wege aus dem Körper eliminiert.

Die Substanz wird zu 50 % in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert.

Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere erfolgt, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurde nicht in Studien untersucht.

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) ist der Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit länger als bei gesunden Probanden. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration im Gleichgewichtszustand  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  Stunden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinischen Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität oder Kanzerogenität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie andere Betablocker auch zeigte Bisoprolol in hoher Dosierung maternale (verminderte Nahrungsaufnahme, Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Wirkungen (erhöhte Anzahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine Teratogenität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Calciumhydrogenphosphat
- mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)
- Titandioxid (E 171)

*Zusätzlich für BisoHEXAL 10 mg*

- Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*BisoHEXAL 5 mg*  
37243.00.00

*BisoHEXAL 10 mg*  
37246.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

*BisoHEXAL 5 mg*  
Datum der Erteilung der Zulassung  
23.02.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
08.03.2007

*BisoHEXAL 10 mg*  
Datum der Erteilung der Zulassung  
04.02.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung  
08.03.2007

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von BisoHEXAL 10 mg

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

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
$C_{\max}$ [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	$38,23 \pm 4,93$	$37,65 \pm 5,17$
$t_{\max}$ [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	$2,74 \pm 0,58$	$2,81 \pm 0,82$
$AUC_{(0-t)}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	$558,48 \pm 100,50$	$537,59 \pm 100,31$
$AUC_{(0-\infty)}$ [ng*h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	$580,07 \pm 101,50$	$563,71 \pm 99,75$

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

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

