



# Bisoprolol PUREN 2,5 mg / 3,75 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bisoprolol PUREN 2,5 mg  
Filmtabletten  
Bisoprolol PUREN 3,75 mg  
Filmtabletten  
Bisoprolol PUREN 5 mg  
Filmtabletten  
Bisoprolol PUREN 7,5 mg  
Filmtabletten  
Bisoprolol PUREN 10 mg  
Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Bisoprolol PUREN 2,5 mg:*

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) entsprechend 2,12 mg Bisoprolol.

### *Bisoprolol PUREN 3,75 mg:*

Jede Filmtablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) entsprechend 3,18 mg Bisoprolol.

### *Bisoprolol PUREN 5 mg:*

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) entsprechend 4,24 mg Bisoprolol.

### *Bisoprolol PUREN 7,5 mg:*

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) entsprechend 6,36 mg Bisoprolol.

### *Bisoprolol PUREN 10 mg:*

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.) entsprechend 8,48 mg Bisoprolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

### *Bisoprolol PUREN 2,5 mg Filmtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „P“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „2“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Bisoprolol PUREN 3,75 mg Filmtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „P“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „3“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Bisoprolol PUREN 5 mg Filmtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „P“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „5“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Bisoprolol PUREN 7,5 mg Filmtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „P“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „7“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Bisoprolol PUREN 10 mg Filmtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „P“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „10“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypertonie.

Behandlung von chronisch stabiler Angina pectoris.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Dosierung

#### Behandlung von Hypertonie und chronisch stabiler Angina pectoris:

##### Erwachsene

Die Dosierung sollte individuell festgelegt werden.

Die empfohlene Startdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 20 mg.

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) sollte eine Tagesdosis von 10 mg nicht überschritten werden.

Diese Dosierung kann in zwei Hälften aufgeteilt werden.

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Jedoch wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

##### Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig. Es wird empfohlen mit der niedrigsten möglichen Dosis zu starten.

##### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol in der Pädiatrie. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen werden.

### Behandlungsabbruch

Die Behandlung sollte nicht abrupt abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4.)

Die Dosierung sollte langsam, wöchentlich um die Hälfte verringert werden.

### Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz

#### Erwachsene

Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz besteht in einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Betablocker, Diuretika und gegebenenfalls Herzglykosiden. Die Patienten sollten bei Beginn der Bisoprolol-Behandlung stabil sein (ohne akute Herzinsuffizienz).

Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt über Erfahrung in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz verfügt.

Während und nach der Aufdosierungsphase kann eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, eine Hypotonie oder Bradykardie auftreten.

#### Aufdosierungsphase

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine Aufdosierungsphase.

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

- 1,25 mg einmal täglich für eine 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 vier Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg einmal täglich für die folgenden vier Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 10 mg einmal täglich.

Während der Aufdosierungsphase sollten die Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Blutdruck) engmaschig kontrolliert werden. Außerdem ist der Patient auf Symptome zu überwachen, die auf eine Verschlechterung der Herzfunktion hinweisen. Symptome können bereits innerhalb von einem Tag nach Behandlungsbeginn auftreten.

#### Dosisanpassung

Wenn die empfohlene Höchstdosis nicht gut vertragen wird, kann eine

# Bisoprolol PUREN 2,5 mg / 3,75 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg Filmtabletten



schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Bei vorübergehender Verschlechterung der Herzinsuffizienz bzw. bei Auftreten einer Hypotonie oder Bradykardie sollte die Dosierung der Begleittherapie geprüft werden. Möglicherweise ist auch eine vorübergehende Reduktion 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 des Zustands des Patienten führen kann.

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

## Besondere Patientengruppen

### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor. Daher muss die Aufdosierung bei diesen Patienten besonders vorsichtig erfolgen.

### Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrung mit Bisoprolol bei Kindern. Daher kann seine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bisoprolol-Tabletten sollten morgens unzerkaut mit etwas Flüssigkeit und gegebenenfalls Nahrung eingenommen 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, 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 Bronchialasthma oder schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwerem Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

### Gilt nur für die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz:

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

### Gilt für alle Indikationen:

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

Vorsichtsmaßnahmen

### Gilt nur für die Behandlung von Hypertonie oder chronisch stabiler Angina pectoris:

Bisoprolol muss mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris und damit einhergehendem Herzversagen.

### Gilt nur für die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz:

Zu Beginn der Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung notwendig. Bitte beachten Sie zur Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.2.

Es gibt keine Therapieerfahrung mit Bisoprolol bei Patienten mit Herzinsuffizienz und den folgenden Begleiterkrankungen/-umständen:

- insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörung
- schwere Leberfunktionsstörung
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch relevante organische Klappenerkrankung
- Myokardinfarkt in den vorangegangenen 3 Monaten

### Gilt für alle Indikationen:

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Bronchialasthma, obstruktive Atemwegserkrankungen).

Bei Bronchialasthma oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome hervorrufen können, wird empfohlen, begleitend eine Therapie zur Bronchodilatation durchzuführen. Gelegentlich kann es bei Asthmapatienten zu einem Anstieg des Atemwegswiderstandes kommen. Aus diesem Grund kann es notwendig sein, die Dosierung von Beta2-Sympathomimetika zu erhöhen. Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie (z.B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden

- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch bei anderen Betarezeptorenblockern kann Bisoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Adrenalin hat unter Umständen nicht die erwartete therapeutische Wirkung.
- AV-Block ersten Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können die Beschwerden zunehmen.

Allgemeinanästhesie

Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verringern Betablocker die Inzidenz von Arrhythmien und Myokardischämien während der Einleitung und Intubation sowie in der postoperativen Phase. Derzeit wird empfohlen, eine Erhaltungstherapie mit Betablackern perioperativ fortzusetzen. Der Anästhesist muss über die Behandlung mit Betablackern informiert werden, da es zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen kann, die zu Bradyarrhythmien, zur Abschwächung einer Reflex-Tachykardie und zu einer verminderten Fähigkeit, reflektorisch auf einen Blutverlust zu reagieren, führen können. Wenn es für erforderlich gehalten wird, die Behandlung mit Betablackern vor dem operativen Eingriff abzusetzen, sollte dies schrittweise erfolgen und 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Patienten mit Psoriasis oder einer Psoriasis in der Vorgeschichte sollten Betablocker (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erhalten.

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

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Behandlung erfolgen. Gelegentlich kann bei Patienten mit Asthma bronchiale der Atemwegswiderstand zunehmen, so dass eine Dosiserhöhung von Beta<sub>2</sub>-



# Bisoprolol PUREN 2,5 mg / 3,75 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg Filmtabletten

Sympathomimetika erforderlich werden kann.

Zu Beginn einer Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung notwendig. Bitte beachten Sie zur Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.2.

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

Kombinationen, die nicht empfohlen werden

##### **Gilt nur für die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz:**

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytolol, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

##### **Gilt für alle Indikationen:**

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Maße vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Überleitung. Eine intravenöse Verabreichung von Verapamil kann bei Patienten, die Betablocker erhalten, zu einer ausgeprägten Hypotonie und zu einem Atrioventrikularblock führen.

Zentral wirksame Antihypertonika (z.B. Clonidin, Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Eine Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertonika kann durch eine weitere Verringerung des zentralen Sympathikotonus zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz, Verringerung des Herzzeitvolumens und Vasodilatation führen. Abruptes Absetzen, insbesondere vor Beendigung der Betablocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

##### **Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist**

##### **Gilt nur für die Behandlung von Hypertonie oder chronisch stabiler Angina pectoris:**

Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytolol, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atriale Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

##### **Gilt für alle Indikationen:**

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und ein erhöhtes Risiko für eine weitere 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: Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Bradykardie-Risiko erhöhen.

Topische Betablocker (z.B. Augentropfen für die Glaukom-Therapie) können die systemischen Wirkungen von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Eine Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Abschwächung einer Reflex-Tachykardie und erhöhtes Hypotonie-Risiko (für weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie siehe auch Abschnitt 4.4.).

Digitalisglykoside: Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit, Verlangsamung der Herzfrequenz.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol abschwächen.

β-Sympathomimetika (z.B. Isoprenalin, Dobutamin): Die kombinierte Anwendung mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Substanzen abschwächen.

Sympathomimetika, die sowohl β- als auch α-Adrenozeptoren aktivieren (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): Die kombinierte Anwendung mit Bisoprolol kann die über α-Adrenozeptoren vermittelte vasokonstriktive Wirkung dieser Substanzen aufdecken, die zu einem Blutdruckerhöhung und zur Verstärkung einer Claudicatio intermittens führt. Solche Wechselwirkungen werden eher bei nichtselektiven Betablockern erwartet.

Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertonika und anderen Arzneimitteln, die potenziell den Blutdruck senken können (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine), kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

*Kombinationen, bei denen bestimmte Aspekte beachtet werden müssen*  
Mefloquin: erhöhtes Bradykardie-Risiko.

Monoaminoxidasehemmer (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern): Verstärkte hypotensive Wirkung von Betablockern, aber auch Risiko für hypertensive Krisen.

Rifampicin: Mögliche leichte Verringerung der Halbwertszeit von Bisoprolol durch Induktion von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen in der Leber. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ergotamin-Derivate: Exazerbation peripherer Kreislaufprobleme.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Feten/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauteriner Wachstumsverzögerung, intrauterinem Fruchttod, Abort oder vorzeitigem Wehen kommen. Beim Feten und Neugeborenen können Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) auftreten. Wenn eine Behandlung mit Betablockern erforderlich ist, sind beta1-selektive Betablocker vorzuziehen.

Bisoprolol wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig. Wird eine Therapie mit Bisoprolol als notwendig erachtet, so müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Feten überwacht werden. Bei negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Feten müssen Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind in der Regel innerhalb der ersten drei Lebenstage zu erwarten.

##### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch übergeht. Ebenso liegen keine Daten zur Sicherheit einer Exposition des Säuglings mit Bisoprolol vor. Daher wird das Stillen während der Anwendung von Bisoprolol nicht empfohlen.

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

In einer Studie zu Patienten mit koronarer Herzkrankheit hatte Bisoprolol keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit. Allerdings lässt sich ein Einfluss auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung nicht ausschließen. Dies ist insbesondere zu Beginn der Behandlung, bei Änderung der Medikation oder in Verbindung mit Alkohol zu beachten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)  
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/1000)  
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)  
Sehr selten (< 1/10.000)  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

# Bisoprolol PUREN 2,5 mg / 3,75 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg Filmtabletten



## Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depression

Selten: Alpträume, Halluzinationen

## Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Selten: Synkope

## Augenerkrankungen:

Selten: verminderter Tränenfluss (bei Kontaktlinsträgern zu beachten)

Sehr selten: Konjunktivitis

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

## Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

Häufig: Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischem Herzversagen)

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder chronisch stabiler Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder chronisch stabiler Angina pectoris)

## Gefäßkrankungen:

Häufig: Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Hypotonie, besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz

## Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung 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 wie Jucken, Hautrötung, Ausschlag

Sehr selten: Betablocker können zu einer Verschlechterung einer Psoriasis führen oder eine Psoriasis oder einen psoriasiformen Hautausschlag hervorrufen, Alopezie

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Potenzstörungen

## Allgemeine Erkrankungen:

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

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

## Untersuchungen:

Selten: Anstieg der Triglyzeride, Transaminasenanstieg (ALT, AST)

Gilt nur für bei Patienten mit Hypertonie oder chronisch stabiler Angina pectoris:

\* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 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

Die häufigsten Beschwerden, die bei einer Überdosierung mit einem Betablocker zu erwarten sind, sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu Überdosierungen mit Bisoprolol vor und es wurden nur wenige derartige Fälle beschrieben. Dabei wurden Bradykardie und/oder Hypotonie beobachtet. Alle Patienten erholten sich. Die Reaktion auf eine einmalige hohe Bisoprolol-Dosis ist individuell sehr unterschiedlich und Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren wahrscheinlich sehr empfindlich.

Im Allgemeinen werden im Fall einer Überdosierung ein Absetzen der Behandlung mit Bisoprolol und eine supportive und symptomatische Therapie empfohlen.

Auf Grundlage der erwarteten pharmakologischen Wirkungen und Erfahrungen mit anderen Betablockern sind, sofern klinisch gerechtfertigt, die folgenden allgemeinen Maßnahmen in Betracht zu ziehen.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichendem Ansprechen kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere Substanz mit positiven chronotropen Eigenschaften verabreicht werden. In bestimmten Situationen kann das Einführen eines transvenösen Schrittmachers erforderlich sein.

Hypotonie: Es sollten intravenös Flüssigkeit und Vasopressoren ver-

abreicht werden. Intravenöses Glukagon kann nützlich sein.

AV-Block (zweiten oder dritten Grades): Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden und sollten eine Isoprenalin-Infusion oder temporäre Schrittmachertherapie erhalten.

Akute Verschlechterung einer Herzinsuffizienz: Verabreichung von i.v. Diuretika, inotropen Substanzen, Vasodilatoren.

Bronchospasmus: Verabreichung von Bronchodilatoren wie Isoprenalin, Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: i.v. Glukosegabe.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, selektiv.

ATC-Code: C07AB07

Bisoprolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Blocker ohne intrinsische sympathomimetische und relevante membranstabilisierende Aktivität. Es hat eine niedrige Affinität zu den Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen und zu den an der metabolischen Regulation beteiligten Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren. Daher ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass Bisoprolol den Atemwegwiderstand oder über Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelte metabolische Wirkungen beeinflusst. Seine Beta<sub>1</sub>-Selektivität ist über den therapeutischen Dosisbereich hinaus gegeben.

### Chronische Herzinsuffizienz:

Die CIBIS-II-Studie schloss 2.647 Patienten ein, von denen 83 % (n = 2.202) der NYHA-Klasse III und 17 % (n = 445) der NYHA-Klasse IV angehörten. Die Patienten litten unter einer stabilen symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion  $\leq$  35 %, bestimmt mittels Echokardiographie). Die Gesamt mortalität wurde von 17,3 % auf 11,8 % verringert (relative Reduktion: 34 %). Es wurde eine Abnahme von plötzlichen Todesfällen (3,6 % vs. 6,3 %; relative Reduktion: 44 %) und eine Abnahme von stationär behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz-Episoden (12 % vs. 17,6 %; relative Reduktion: 36 %) beobachtet. Zudem zeigte der funktionelle Status gemäß NYHA-Klassifikation eine signifikante Verbesserung. Während Beginn und Aufdosierung der Bisoprolol-Therapie kam es zu stationären Behandlungen aufgrund von Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) und akuter Dekompensation (4,97 %), die aber nicht häufiger waren als in der Placebogruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Die Anzahl von tödlichen



# Bisoprolol PUREN 2,5 mg / 3,75 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg Filmtabletten

und invalidisierenden Schlaganfällen betrug über den gesamten Studienzeitraum in der Bisoprolol-Gruppe 20 und in der Placebogruppe 15.

Die CIBIS-III-Studie untersuchte 1.010 Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahren mit leichter bis mittelschwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion  $\leq 35$  %, die zuvor noch nicht mit ACE-Hemmern, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Die Patienten wurden im Anschluss an eine 6-monatige Behandlung mit entweder Bisoprolol oder Enalapril über 6 bis 24 Monate mit einer Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt.

Es zeigt sich ein Trend hin zu vermehrten Fällen mit Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz, wenn im Rahmen der initialen 6-monatigen Behandlung Bisoprolol verabreicht wurde. Die Nichtunterlegenheit einer initialen Behandlung mit Bisoprolol gegenüber einer initialen Behandlung mit Enalapril wurde in der „Per-Protocol“-Analyse nicht nachgewiesen, auch wenn die beiden Behandlungsstrategien für die Therapieeinleitung bei Herzinsuffizienz am Studienende vergleichbare Werte für den kombinierten primären Endpunkt aus Tod und stationären Aufenthalt erzielten (32,4 % in der Gruppe mit initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1 % in der Gruppe mit initialer Enalapril-Therapie; „Per-Protocol-Analyse“). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und leichter bis mittelschwerer Erkrankung angewendet werden kann.

### Hypertonie und chronisch stabile Angina Pectoris:

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

Wie auch bei den anderen  $\beta 1$ -Rezeptorblockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasmareninaktivität merklich herabsetzt.

### Antiangiöse 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.

Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz verringert Bisoprolol die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und damit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Der anfänglich erhöhte periphere Widerstand nimmt unter chronischer Verabreichung ab.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bisoprolol wird fast vollständig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit einem äußerst geringen First-Pass-Effekt in der Leber wird eine hohe Bioverfügbarkeit von fast 90 % erreicht. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%. Das Verteilungsvolumen beträgt 3.5 l/kg. Die Gesamt-Clearance ca. 15 l/h.

### Verteilung

Entsprechend der Plasmahalbwertszeit von 10 – 12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe erzielt.

### Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über zwei Wege aus dem Körper eliminiert: 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die dann über die Nieren ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50 % werden in nicht-verstoffwechselter Form über die Nieren ausgeschieden. Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Nieren und die Leber erfolgt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) sind die Bisoprolol-Plasmaspiegel erhöht und die Halbwertszeit ist gegenüber gesunden Probanden verlängert. Die maximale Plasmakonzentration im Steady-State beträgt bei einer Dosis von 10 mg pro Tag  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie auch andere Betablocker verursachte Bisoprolol unter hohen Dosen eine mütterliche (verminderte Nahrungsaufnahme und vermindertes Körpergewicht) und embryofetale Toxizität (erhöhte Inzidenz von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Hochdispertes Siliciumdioxid  
Crospondon (Typ A)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Tablettenüberzug:

Hypromellose 6cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bisoprolol PUREN Filmtabletten sind in kaltgeformten Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterverpackungen und in HDPE-Flaschen erhältlich.

#### Packungsgrößen:

Blisterverpackungen mit 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München  
Telefon: 089/558909 - 0  
Telefax: 089/558909 - 240

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

79630.00.00  
79631.00.00  
79632.00.00  
79633.00.00  
79634.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
04. Juni 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
19. Juli 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

05.2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig