# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisobeta 5
5 mg, Filmtabletten

Bisobeta 10
10 mg, Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Bisobeta 5:* 1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 1,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*Bisobeta 10:* 1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 2,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten
Die Filmtabletten können in gleiche Viertel geteilt werden.

Bisobeta 5: Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Kreuzbruchkerbe auf der einen und Prägung „BIS 5“ auf der anderen Seite, Durchmesser: ca. 5,5 mm.

Bisobeta 10: Apricotfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Kreuzbruchkerbe auf der einen und Prägung „BIS 10“ auf der anderen Seite, Durchmesser: ca. 7 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hypertonie
- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

*Hypertonie*
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololfumarat.

Bei leichteren Formen der Hypertonie (diastolischer Blutdruck bis zu 105 mmHg) kann die Behandlung mit einmal täglich 2,5 mg ausreichend sein.
Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 20 mg.

*Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris)*
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololfumarat.
Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 20 mg.

*Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz*
Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichterer 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 Bisoprololfumarat 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.

*Ältere Menschen*
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

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

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten morgens vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

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

Die Behandlung mit Bisobeta 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).

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v. Therapie mit ionotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie

- schweres Asthma bronchiale
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolische Azidose

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bisobeta darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie

Wie auch andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)

Obwohl kardioselektive ß$_1$-Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion aufweisen können als nicht-selektive Betablocker, sollten Betablocker prinzipiell bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht angewendet werden, es sei denn, es liegen hierfür zwingende klinische Gründe vor. Bei Vorliegen solcher Gründe sollte Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des $\beta_2$-Sympathomimetikums erforderlich machen.

<u>Allgemeinanästhesie</u>
Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie bei Operationen nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potentielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, resultierende Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderte reflektorische Gegenregulation bei Blutverlust die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

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

Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der α-Rezeptoren verabreicht werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:**

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, der atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

Zentral wirksame Blutdruck-senkende Arzneistoffe wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonidin, Reserpin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion der Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer ”Rebound Hypertonie” verstärken.

**Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:**

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

Calciumantagonisten 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 atriale Überleitungszeit.

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

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der ß-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)

Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs): Verminderte blutdrucksenkende Wirkung.

β-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 α- und β-Rezeptoren aktivieren (z. B. Adrenalin, Noradrenalin): Mögliche Erhöhung des Blutdrucks und Verstärkung der Claudicatio intermittens. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern 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 Betablockers, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tode 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 Betablocker erforderlich ist, so sind $\beta_1$-selektive Betablocker 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 Lebenstage auf.

Stillzeit

Ob Bisoprolol in die Muttermilch des Menschen übergeht, ist nicht bekannt. Vom Stillen während der Einnahme von Bisoprolol wird daher abgeraten.

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

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100

Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Untersuchungen
Selten Erhöhte Triglycerid-Werte,
erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)

Herz- und Kreislauferkrankungen
Gelegentlich Bradykardie, AV-Erregungsleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*
Selten Synkope

Augenerkrankungen
Selten Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten Hörstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich Bronchospasmus bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese
Selten allergische Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Exanthem)
Sehr selten Haarausfall. Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Gefäßerkrankungen
Häufig Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten
Gelegentlich Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen
Häufig Müdigkeit*
Gelegentlich Asthenie

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten Potenzstörungen

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich Depressionen, Schlafstörungen
Selten Albträume, Halluzinationen

* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichterer 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

a) Symptome der Intoxikation
Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Betablockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol 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. Dabei sollte beachtet werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise sehr empfindlich reagieren können.

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 Betablocker, sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Orciprenalin 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 Orciprenalin unterzogen werden. Falls angebracht, sollte ein passagerer Herzschrittmacher gelegt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Medikamenten sowie Vasodilatatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Medikamente, wie z. B. Orciprenalin, $ß_2$-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Bisoprolol ist ein hochselektiver ß$_1$-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den ß$_2$-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den ß$_2$-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der ß$_2$-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die ß$_1$-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 Plasmaeliminationshalbwertzeit von 10-12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe. Die maximale antihypertensive Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

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 β-Rezeptorenblocker 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

Resorption

Nach Einnahme wird Bisoprolol zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsquote ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Der First-Pass-Effekt beträgt ≤10 %. Daraus resultiert eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 90 % nach oraler Gabe.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30 %, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

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, „Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz“).
Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 10-12 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

### 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.

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

Wie von anderen Betablockern 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

Tablettenkern:
Calciumhydrogenphosphat
mikrokristalline Cellulose
vorverkleisterte Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

*zusätzlich für Bisobeta 10:*
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 dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen 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 ZULASSUNG

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg

Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420
E-Mail info@betapharm.de

Unsere Servicenummern für Sie:
Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bisobeta 5: 37244.00.00
Bisobeta 10: 37247.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen: 23.02.2000 (Bisobeta 5), 04.02.1999 (Bisobeta 10)
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 28.04.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.