FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BisoLich 1,25 mg Tabletten
BisoLich 2,5 mg Tabletten
BisoLich 3,75 mg Tabletten
BisoLich 5 mg Tabletten
BisoLich 7,5 mg Tabletten
BisoLich 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BisoLich 1,25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

BisoLich 2,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

BisoLich 3,75 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

BisoLich 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

BisoLich 7,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

BisoLich 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

BisoLich 1,25 mg Tabletten
Weiße, runde Tabletten mit der Prägung „1,25“ und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm

BisoLich 2,5 mg Tabletten
Weiße, runde Tabletten mit der Prägung „2,5“, einer Bruchkerbe und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette

BisoLich 3,75 mg Tabletten
Weißlich bis hellbeigefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „3,75“ und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm

BisoLich 5 mg Tabletten
Gelbliche bis hellgelbe, runde Tabletten mit der Prägung „5“, einer Bruchkerbe und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette

BisoLich 7,5 mg Tabletten

Gelbe bis dunkelgelbe, runde Tabletten mit der Prägung „7,5“ und mit zufällig verteilten Farbflecken und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm

BisoLich 10 mg Tabletten
Ockerfarbene, runde Tabletten mit der Prägung „10“, einer Bruchkerbe und mit zufällig verteilten Farbflecken und einem Durchmesser von 6 mm ± 0,3 mm. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BisoLich wird zur Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden angewendet (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

BisoLich 5 mg und BisoLich 10 mg werden zusätzlich angewendet bei
- Hypertonie und
- koronare Herzkrankheit (Angina pectoris).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Behandlung der stabilen chronischen Herzsuffizienz
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 Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

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

Dosierung

Titrationsphase
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosistitration.

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

- 1,25 mg einmal täglich für 1 Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 2,5 mg einmal täglich für 1 weitere Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 3,75 mg einmal täglich für 1 weitere Woche. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 5 mg einmal täglich für die 4 folgenden Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg einmal täglich für 4 folgenden Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg.

Während der Titrationsphase wird eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Blutdruck) sowie im Hinblick auf Anzeichen einer Verschlechterung der

Herzinsuffizienz empfohlen. Symptome können bereits am ersten Tag des Therapiebeginns auftreten.

Dosisanpassung
Wenn die höchste empfohlene Dosierung nicht gut vertragen wird, kann eine 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.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
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.

<u>Behandlung von Bluthochdruck und Behandlung von ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris)</u>
Im Allgemeinen sollte die Behandlung mit kleinen Dosen begonnen und schrittweise erhöht werden. Die Dosierung sollte im Einzelfall ermittelt werden, vor allem unter Berücksichtigung der Herzfrequenz und dem Erfolg der Behandlung.

<u>Dosierung</u>

Behandlung von Bluthochdruck
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Bisoprololfumarat einmal täglich.
Bei weniger schweren Fällen von Bluthochdruck (diastolischer Blutdruck bis 105 mmHg) ist die Behandlung mit 2,5 mg einmal täglich ausreichend.
Falls erforderlich, kann die Dosis auf 10 mg einmal täglich erhöht werden. Weitere Dosiserhöhungen sind nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.
Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg einmal täglich.

Behandlung der ischämischen Herzkrankheit (Angina pectoris)
Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Bisoprololfumarat einmal täglich.
Falls erforderlich, kann die Dosis auf 10 mg einmal täglich erhöht werden. Weitere Dosiserhöhungen sind nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.
Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg einmal täglich.

Dauer der Verabreichung
Es gibt keine Begrenzung der Verabreichungsdauer. Sie hängt von der Art und dem Schweregrad der Verabreichung der Symptome ab.
Die Behandlung mit BisoLich sollte nicht abrupt abgebrochen werden, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, da dies zu einer akuten Exazerbation des Zustandes des Patienten führen kann. Falls ein Abbruch der Behandlung erforderlich ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. durch Halbierung der Dosis jede Woche).

Hepatische oder renale Beeinträchtigung
Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leber- oder Nierenschädigung ist die Dosisanpassung normalerweise nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Tagesdosis nicht höher als 10 mg Bisoprololfumarat sein. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Bisoprolol bei

Dialysepatienten sind begrenzt und es gibt keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Dosierungsschemas.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

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 Tabletten sollten morgens mit etwas Flüssigkeit, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerdrückt oder 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, die eine i. v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert.
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale
- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gilt für alle Indikationen
Bisoprolol sollte bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.
Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich.
Besonders bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Bisoprolol-Therapie ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden der Blutzuckerwerten Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden;
- strengem Fasten;
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität gegenüber Allergenen als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen steigern. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades;
- Prinzmetal-Angina; Es wurden Fälle von Koronarspasmen beobachtet. Trotz seiner hohen beta1-Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine Verschlimmerung der Symptome kann auftreten,

insbesondere zu Therapiebeginn.

Allgemeinanästhesie
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 die Kompensation von Blutverlusten durch verringerte Reflexreaktionen die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Obwohl kardioselektive ($Beta_1$)-Betablocker möglicherweise einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betablocker, sollten diese, wie alle Betablocker, bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vermieden werden, es sei denn, es gibt zwingende klinische Gründe für ihre Anwendung. Bei Vorliegen solcher Gründe soll BisoLich mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen muss die Behandlung mit Bisoprolol mit der niedrigsten, möglichen Dosis begonnen werden, und die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich neuer Symptome (z.B. Atemnot, Belastungsintoleranz, Husten) zu überwachen. 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 ß2-Sympathomimetikums erforderlich werden.

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

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

Die Verwendung von BisoLich kann bei Dopingtests zu positiven Ergebnissen führen. Die Verwendung von BisoLich als Dopingsubstanz kann ein Gesundheitsrisiko darstellen.

Zusätzliche Warnhinweise für stabile chronische Herzinsuffizienz
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosistitration.
Derzeit liegen noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:
- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Störungen der hepatischen Funktion
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gilt für alle Indikationen

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung

- Calciumantagonisten des Verapamil- und in geringerem Ausmaß des Diltiazem-Typs: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung. Intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer schweren Hypotonie und einem atrio-ventrikulären Block führen.
- Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methyldopa, Moxonodin und Rilmenidin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzschlagfolge und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht
- Calciumantagonisten des Dihydropyridin-Typs wie Felodipin und Amlodipin:
  Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf atrio- ventrikuläre Überleitungszeit.
- Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Kombinationstherapie kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.
- Insulin und orale Antidiabetika: Steigerung des blutzuckersenkenden Effektes.
  Blockade der ß-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.
- Narkosemittel: Verminderung einer Reflextachykardie und verstärktes Risiko für Hypotonie (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.
- Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.
- Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Alpha-Adrenozeptor-vermittelte Vasokonstriktion dieser Substanzen demaskieren und somit zur Blutdrucksteigerung und Verstärkung der Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Pharmaka mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten
- Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Monoaminoxidase-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablockade sowie des Risikos für hypertensive Krisen.

Gilt für stabile chronische Herzinsuffizienz

Nicht empfohlene Kombinationen
- Antiarrhythmika der Klasse I (wie z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Leitungszeit kann potenziert und der negative inotrope Effekt verstärkt werden.

Gilt für Bluthochdruck und ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris)

Mit Vorsicht zu verwendende Kombinationen
- Antiarrhythmika der Klasse I (wie z. B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Die Wirkung auf die atrioventrikuläre Leitungszeit kann potenziert und der negative inotrope Effekt verstärkt werden.

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 des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Unerwünschte Ereignisse (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Feten als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind ß1-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Feten sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten
3 Lebenstage auf.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100); Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlafstörungen, Depressionen
	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
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
	Häufig	Verschlechterung der Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)
	Gelegentlich	AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie
	Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese
	Selten	Allergischer Schnupfen (Rhinitis)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Ausschlag und Angioödem)
	Sehr selten	Haarausfall. Beta-Rezeptorenblocker können eine Schuppenflechte (Psoriasis) auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Ausschlägen führen.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Selten	Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen::	Häufig	Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit*
Untersuchungen	Selten	Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

Gilt nur für Bluthochdruck oder Angina pectoris:
*Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf. Sie sind im Allgemeinen leicht 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

Symptome
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 ß-Blockers 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. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

Maßnahmen
Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol beendet 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 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 Vasodilatatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Medikamente wie z. B. Isoprenalin, ß2-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, selektiv
ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus
Bisoprolol ist ein hochselektiver ß1-Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den ß2-Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den ß2-Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der ß2-rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die ß1-Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Bisoprolol hat keine signifikante negative inotrope Wirkung.

Bisoprolol erreicht die maximale Wirkung 3-4 Stunden nach der oralen Einnahme. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol wird im Allgemeinen nach 2 Wochen erreicht.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und ohne chronische Herzinsuffizienz reduziert die akute Verabreichung von Bisoprolol die Herzfrequenz und das Schlaganfallvolumen und damit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Der anfänglich erhöhte periphere Widerstand nimmt bei chronischer Verabreichung ab. Für die antihypertensive Wirkung der Betablocker wird unter anderem die Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität als Wirkmechanismus diskutiert.

Bisoprolol unterdrückt die Reaktion auf sympathoadrenerge Aktivität durch Blockierung kardialer Beta1-Rezeptoren. Dies führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktilität und reduziert dadurch den myokardialen Sauerstoffverbrauch, der bei Angina pectoris mit koronarer Herzkrankheit die erwünschte Wirkung ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz
In die CIBIS II-Studie wurden 2647 Patienten eingeschlossen. 83 % (n=2202) wurden der NYHA-Klasse III und 17 % (n=445) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile

symptomatische Herzinsuffizienz (EF < 35%, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit betrug 17,3 % in der Placebo-Gruppe und 11,8 % in der Bisoprolol-Gruppe (relative Reduktion um 34 %). Eine Senkung der plötzlichen Todesfälle (3,6 % vs. 6,3 %, relative Reduktion um 44 %) und eine Abnahme der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Dekompensation der Herzinsuffizienz (12 % vs. 17,6 %, relative Reduktion um 36 %) wurden beobachtet. Schließlich ergab sich eine signifikante Verbesserung des klinischen Status der Patienten (gem. NYHA-Klassifizierung). Aufgrund Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter Dekompensation (4,97 %) wurden zu Beginn der Bisoprolol-Therapie und während der Titrationsphase Patienten stationär eingewiesen. Dies war in der Bisoprolol-Gruppe jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebo-Gruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen tödlichen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender Behinderung.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion 35% untersucht, die zuvor nicht mit ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern oder Angiotensin- Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer initialen Phase mit Bisoprolol oder Enalapril über 6 Monate wurden die Patienten über 6 bis 24 Monate mit der Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt.
In der initialen 6-monatigen Behandlung mit Bisoprolol gab es einen Trend für eine größere Häufigkeit bei der Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die Nicht-Unterlegenheit der initialen Bisoprolol-Therapie vs. der initialen Enalapril-Therapie konnte in der Per-Protocol Analyse nicht gezeigt werden. Trotzdem waren beide Strategien zur Einleitung der CHI-Behandlung mit einer ähnlichen Rate für die Kombination aus Tod und Krankenhauseinweisung assoziiert (Per-Protocol Population: 32,4% bei initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1% bei initialer Enalapril-Therapie.).
Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bisoprolol wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und hat nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %.
Die Absorptionsrate ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Der First-Pass-Effekt liegt bei ≤ 10%. Daraus ergibt sich eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 90 % nach oraler Aufnahme.

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

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 verbleibenden 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert.

Die Gesamt- Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10 – 12 Stunden resultiert in einer 24-Stunden-Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

Linearität
Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppen
Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Nieren und die Leber erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).
Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz (NYHA- Stadium III) zeigte sich eine Erhöhung der Bisoprolol-Plasmaspiegel und

eine Verlängerung der Halbwertszeit verglichen mit gesunden Probanden. Unter Steady-State-Bedingungen betrug die maximale Plasmakonzentration bei einmal täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertzeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität oder Kanzerogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Wie von anderen ß-Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, verminderte Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (PH 102)
Vorverkleisterte Stärke aus Mais
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

BisoLich 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Tabletten zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

BisoLich 3,75 mg und 10 mg Tabletten zusätzlich:
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen für die Tabletten in OPA25/Alu45/PVC100//Alu-Blisterpackungen oder OPA25/ALU45/PVC60//Alu-Blisterpackungen:

Nicht über 30 °C lagern
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für die Tabletten in weißen PVC/PVdC-Folie 0,250 mm/120 g/m^2 //Alu-Blisterpackungen:
Nicht über 25 °C lagern
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA25/Alu45/PVC100//Alu-Blisterpackungen oder OPA25/ALU45/PVC60//Alu-Blisterpackungen oder PVC / PVdC-Folie 0,250 mm/120 g/m^2 //Alu-Blisterpackungen:

Packungsgrößen:
BisoLich 1,25 mg Tabletten: 20, 30 und 100 Tabletten
BisoLich 2,5 mg Tabletten: 30 und 100 Tabletten
BisoLich 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Tabletten: 30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in der Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BisoLich 1,25 mg Tabletten: 2203707.00.00
BisoLich 2,5 mg Tabletten: 2203708.00.00
BisoLich 3,75 mg Tabletten: 2203709.00.00
BisoLich 5 mg Tabletten: 2203710.00.00
BisoLich 7,5 mg Tabletten: 2203711.00.00
BisoLich 10 mg Tabletten: 2203712.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig