FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol Amarox 2,5 mg Filmtabletten
Bisoprolol Amarox 5 mg Filmtabletten
Bisoprolol Amarox 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol Amarox 2,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

Bisoprolol Amarox 5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

Bisoprolol Amarox 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol Amarox 2,5 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,1 mm und einer Dicke von 3,8 ± 0,3 mm, mit der Prägung „2“ und „4“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf einer Seite und „H“ und „B“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol Amarox 5 mg Filmtabletten
Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 6,5 mm und einer Dicke von 3,0 ± 0,3 mm, mit der Prägung „2“ und „5“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf einer Seite und „H“ und „B“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol Amarox 10 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,1 mm und einer Dicke von 3,9 ± 0,3 mm, mit der Prägung „2“ und „6“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf einer Seite und „H“ und „B“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 der Titrationsphase und danach kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung von Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie kommen.

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 Bisoprololdosis 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 Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder 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
Bisoprolol-Tabletten sollten morgens unzerkaut mit etwas Flüssigkeit und gegebenenfalls etwas Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:
- 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
- Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einem der sonstigen in Abschnitt 6.1 gelisteten Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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.

Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich.

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

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie 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; 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 Verschlechterung der Symptome kann auftreten, insbesondere bei 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 Arzneimitteln, 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.

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).

Obwohl kardioselektive (beta1)-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 Bisoprolol Amarox 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 $ß_2$-Sympathomimetikums erforderlich werden.

Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol Amarox) 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis 1/1 000 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)

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
Häufig:	Verschlechterung der Herzinsuffizienz
Gelegentlich:	AV-Überleitungsstörungen.
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 Unterhautgewebes:	
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, Müdigkeit
Untersuchungen:	
Selten:	Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

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 ß-Blocker sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann ein passagerer Herzschrittmacher notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeit und gefäßverengenden Substanzen. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden. Falls angebracht sollte ein passagerer Herzschrittmacher gelegt werden.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In die CIBIS II-Studie wurden 2 647 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 1 010 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.

Bisoprolol ist auch zur Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zugelassen.

Bisoprolol senkt bei akuter Gabe bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz die Herzfrequenz und das Schlagvolumen und somit das Herzzeitvolumen und den Sauerstoffverbrauch. Bei chronischer Gabe sinkt der initial erhöhte periphere Widerstand.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bisoprolol wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und hat nach oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %.

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. Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz (NYHAStadium 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, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Bisoprolol Amarox 2,5 mg Filmtabletten
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Bisoprolol Amarox 5 mg Filmtabletten
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Bisoprolol Amarox 10 mg Filmtabletten
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-Alu-Blisterpackung mit 28, 30, 50, 60, 90, 100 oder 250 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AMAROX PHARMA GmbH
Hans-Stießberger-Straße 2a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol Amarox 2,5 mg Filmtabletten:	7006061.00.00
Bisoprolol Amarox 5 mg Filmtabletten:	7006062.00.00
Bisoprolol Amarox 10 mg Filmtabletten:	7006063.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

01. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

04.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig