Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol AL 1,25 mg Filmtabletten
Bisoprolol AL 2,5 mg Filmtabletten
Bisoprolol AL 3,75 mg Filmtabletten
Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten
Bisoprolol AL 7,5 mg Filmtabletten
Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol AL 1,25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

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

Bisoprolol AL 3,75 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

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

Bisoprolol AL 7,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat (Ph.Eur.).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol AL 1,25 mg Filmtabletten
Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 5 mm und der Prägung „C“ auf der einen Seite und „42“ auf der anderen Seite.

Bisoprolol AL 2,5 mg Filmtabletten

Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 7 mm und der Prägung „C“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „41“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol AL 3,75 mg Filmtabletten
Gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und der Prägung „C“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „40“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten
Gelblich-weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und der Prägung „C“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „39“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol AL 7,5 mg Filmtabletten
Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und der Prägung „C“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „38“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten
Blassorangefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und der Prägung „C“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „37“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bisoprolol AL 1,25 mg /- 2,5 mg /- 3,75 mg /- 7,5 mg Filmtabletten
- 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).

Bisoprolol AL 5 mg /- 10 mg Filmtabletten
- Behandlung der Hypertonie.
- Behandlung der stabilen chronischen Angina pectoris.
- 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

Dosierung
Bisoprolol AL 1,25 mg /- 2,5 mg /- 3,75 mg /- 5 mg /- 7,5 mg /- 10 mg Filmtabletten
Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz
Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptorblocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Betablocker, 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.

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 Höchstdosis beträgt 10 mg einmal täglich.

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 der Bisoprololdosis 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 Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Es liegen keine Informationen zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosissteigerung sollte bei diesen Patienten daher mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Bisoprolol AL 5 mg /- 10 mg Filmtabletten
Behandlung der Hypertonie und stabilen chronischen Angina pectoris
Erwachsene
Die Dosierung sollte individuell festgelegt werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit 5 mg pro Tag zu beginnen. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich, die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg pro Tag.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen 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 Dosis von 10 mg Bisoprolol einmal täglich nicht überschritten werden.

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

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beendigung der Behandlung
Die Behandlung darf – insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise über 1 - 2 Wochen zu reduzieren.

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten morgens eingenommen werden; die Einnahme kann während der Mahlzeiten erfolgen. Sie sollten mit Flüssigkeit eingenommen werden und nicht zerkaut werden, um eine Beschädigung des Filmüberzugs zu vermeiden und so eine direkte Exposition gegenüber dem unangenehm schmeckenden Wirkstoff Bisoprolol zu verhindern.

Bisoprolol AL 2,5 mg /- 3,75 mg /- 5 mg /- 7,5 mg /- 10 mg Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt 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 intravenöse Therapie mit inotropen Substanzen erfordert,
- kardiogenem Schock,
- atrioventrikulärem Block II. oder III. Grades,
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom),
- sinuatrialem Block,
- symptomatischer Bradykardie,
- symptomatischer Hypotonie,
- schwerem Asthma bronchiale,
- schweren Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms,
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4),
- metabolischer Azidose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Indikationen
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 (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Bisoprolol muss bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht erfolgen.

Bisoprolol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen),
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z.B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) 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. Die Behandlung mit Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades,
- Prinzmetal-Angina: Es wurden Fälle von Koronarspasmen beobachtet. Trotz seiner hohen β1-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 potenzielle 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.

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

Obwohl kardioselektive (β_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 Bisoprolol 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 Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des β_2-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 Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Die Anwendung von Bisoprolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Bisoprolol als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Weitere Warnhinweise ausschließlich zutreffend auf die Anwendung bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz
Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine schrittweise Dosistitration (siehe Abschnitt 4.2).
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 Leberfunktionsstörungen,
- restriktiver Kardiomyopathie,
- kongenitaler Herzerkrankung,
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen,
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Ausschließlich zutreffend bei chronischer Herzinsuffizienz

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

Für alle Indikationen zutreffend
Calciumantagonisten des Verapamil- und in geringerem Ausmaß des Diltiazem-Typs: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Erregungsüberleitung. Intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer schweren Hypotonie und einem atrioventrikulären Block führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die gleichzeitige Anwendung 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

Ausschließlich zutreffend bei Hypertonie und stabiler chronischer Angina pectoris
Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.

Für alle Indikationen zutreffend
Calciumantagonisten des Dihydropyridin-Typs wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine Erhöhung des Risikos 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.

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

Parasympathomimetika: Die gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre 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 für weitere Informationen zur Vollnarkose).

Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.

Beta-Sympathomimetika (z.B. Isoprenalin, Dobutamin): Die gleichzeitige Anwendung mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alpha-Adrenozeptoren aktivieren (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): Die gleichzeitige Anwendung 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.

Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva und anderen Pharmaka mit blutdrucksenkendem Potenzial (z.B. Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann 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 die Schwangerschaft und/oder den Fetus/das Neugeborene auswirken. Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tod des Fetus, 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 β_1-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 die Schwangerschaft oder den 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:
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)

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen.
Selten: Albträume, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz.
Selten: Synkope.

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten: Hörstörungen.

Herzerkrankungen
Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz).
Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz).
Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer vorbestehenden 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, Diarrhö, Obstipation.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Ausschlag und Angioödem).
Sehr selten: Haarausfall. Betablocker 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 und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit.
Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

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 (z.B. 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 Betablockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2.000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und/oder 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 Glukagon i.v. kann sinnvoll sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen oder 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, $ß_2$-Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten; Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv
ATC-Code: C07AB07

Wirkmechanismus
Bisoprolol ist ein hochselektiver $ß_1$-Adrenozeptorantagonist 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.

Pharmakodynamische Wirkungen
Wie bei anderen $β_1$-Rezeptorblockern ist der Wirkmechanismus bei Hypertonie unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasma-Renin-Aktivität deutlich unterdrückt.
Bei Patienten mit Angina pectoris verringert die Blockade der $β_1$-Rezeptoren die Herztätigkeit und reduziert auf diese Weise den Sauerstoffbedarf. Dadurch ist Bisoprolol bei der Beseitigung oder Linderung der Symptome wirksam.
Bei akuter Verabreichung an Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne chronische Herzinsuffizienz senkt Bisoprolol die Herzfrequenz und verringert das Schlagvolumen, so dass das Herzauswurfvolumen und der Sauerstoffverbrauch vermindert sind. Bei chronischer Verabreichung nimmt der anfänglich erhöhte periphere Widerstand ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In die CIBIS-II-Studie wurden 2.647 Patienten eingeschlossen. 83% (n = 2.202) wurden der NYHA-Klasse III und 17% (n = 445) der NYHA-Klasse IV zugeordnet. Alle Patienten hatten eine stabile symptomatische systolische 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 (gemäß 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, Betablockern 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 bei Studienende beide Strategien zur Einleitung der CHI-

Behandlung mit einer ähnlichen Rate für die Kombination aus Tod und Krankenhauseinweisung als primärem Endpunkt 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%.

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

Biotransformation und Elimination
Bisoprolol wird über zwei 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 stabiler chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) zeigten sich höhere Bisoprolol-Plasmaspiegel und eine verlängerte 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, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Kanzerogenität – ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen. Wie von anderen Betablockern 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
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Bisoprolol AL 1,25 mg /- 2,5 mg Filmtabletten
Hypromellose 2910, 6 mPa.s (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

Bisoprolol AL 3,75 mg /- 5 mg Filmtabletten
Hypromellose 2910, 6 mPa.s (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Macrogol 400

Bisoprolol AL 7,5 mg /- 10 mg Filmtabletten
Hypromellose 2910, 6 mPa.s (E 464)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bisoprolol AL 1,25 mg Filmtabletten
oPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 20, 28, 30 oder 100 Filmtabletten.

Bisoprolol AL 2,5 mg /- 5 mg /- 10 mg Filmtabletten

oPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 28, 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

Bisoprolol AL 3,75 mg /- 7,5 mg Filmtabletten
oPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 28, 30 oder 100 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

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bisoprolol AL 1,25 mg Filmtabletten:	7016431.00.00
Bisoprolol AL 2,5 mg Filmtabletten:	7016432.00.00
Bisoprolol AL 3,75 mg Filmtabletten:	7016433.00.00
Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten:	7016434.00.00
Bisoprolol AL 7,5 mg Filmtabletten:	7016435.00.00
Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten:	7016436.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig