

## FACHINFORMATION

# Bisoprolol Dexcel® 2,5 mg Tabletten

---

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol Dexcel 2,5 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

1 Tablette Bisoprolol Dexcel 2,5 mg enthält 68,15 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, konvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer 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 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 die 4 folgenden Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis

Die empfohlene Maximaldosis 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 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**

- 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 oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.
- 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**

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  $\beta_1$ -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 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 ( $\beta_1$ )-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 Bisoprolol Dexcel 2,5 mg 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  $\beta_2$ -Sympathomimetikums erforderlich werden.

Bei Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z.B. Bisoprolol Dexcel 2,5 mg) 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 Anwendung von Bisoprolol Dexcel 2,5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Bisoprolol Dexcel 2,5 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bisoprolol Dexcel 2,5 mg nicht einnehmen.

#### **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, Moxonidin 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  $\beta$ -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 Potenzial (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  $\beta_1$ -selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen 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 zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $<1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $<1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $<1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### **Untersuchungen**

Selten: Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

### **Herzerkrankungen**

Sehr häufig: Bradykardie  
Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz  
Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz  
Selten: Synkope

### **Augenerkrankungen**

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)  
Sehr selten: Konjunktivitis

### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Selten: Hörstörungen

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich: 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

### **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 Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

### **Gefäßerkrankungen**

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie  
Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Hepatitis

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Selten: Erektionsstörungen

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen  
Selten: Alpträume, Halluzinationen

### **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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
53175 Bonn  
Website: <http://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 Betablockers 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 Vasodilatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Medikamente wie z.B. Isoprenalin,  $\beta_2$ -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker, selektiv, ATC-Code: C07AB07

#### Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den  $\beta_2$ -Rezeptoren der enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegswiderstandes sowie der  $\beta_2$ -rezeptorvermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die  $\beta_1$ -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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  $\leq$  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  $\geq$  65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion  $\leq$  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 (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  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  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 Beta-Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen maternal- (herabgesetzte Futtermittelaufnahme 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**

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Crospovidon (Typ B)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

21 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 30, 50, 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dexcel® Pharma GmbH  
Carl-Zeiss-Str. 2  
63755 Alzenau  
Telefon: 06023 9480 - 0  
Telefax: 06023 94 80 - 50

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

86129.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14. August 2012 / 08. Juni 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig