

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Biso Lich 5 mg, Filmtabletten

Biso Lich 10 mg, Filmtabletten

Bisoprololhemifumarat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Biso Lich 5 mg:

Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat.

Biso Lich® 10 mg:

Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Biso Lich 5 mg:

Dunkelrote bis rotbraune Filmtablette mit glatter Oberfläche und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Biso Lich 10 mg:

Hellrote bis orange Filmtablette mit glatter Oberfläche und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- essenzielle Hypertonie,
- koronare Herzkrankheit (Angina Pectoris),
- Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, echokardiographisch bestimmt) – zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung mit niedrigen Dosen einschleichend begonnen und langsam gesteigert werden. In jedem Fall sollte die Dosierung individuell, vor allem nach der Pulsfrequenz und dem Behandlungserfolg, festgelegt werden.

Essenzielle Hypertonie

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 1 Filmtablette Biso Lich 5 mg oder ½ Filmtablette Biso Lich 10 mg).

Bei leichten Formen der Hypertonie (WHO-Stadium I; diastolischer Blutdruck bis zu 105 mmHg) kann die Behandlung mit einmal täglich 2,5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend ½ Filmtablette Biso Lich 5 mg) ausreichend sein.

Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 2 Filmtabletten Biso Lich 5 mg bzw. 1 Filmtablette Biso Lich 10 mg) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 20 mg.

Koronare Herzkrankheit (Angina Pectoris)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Bisoprololhemifumarat (entsprechend 1 Filmtablette Biso Lich 5 mg oder ½ Filmtablette Biso Lich 10 mg).

Bei Bedarf kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg Bisoprololhemifumarat (2 Filmtabletten Biso Lich 5 mg bzw. 1 Filmtablette Biso Lich 10 mg) erhöht werden. Eine weitere Dosiserhöhung ist nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 20 mg.

Dosierung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichter oder mittlerer Ausprägung ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololhemifumarat nicht überschritten werden.

Die Therapie mit Biso Lich 5 mg bzw. Biso Lich 10 mg darf – insbesondere bei Patienten mit Angina Pectoris – nicht abrupt, sondern muss grundsätzlich ausschleichend (d. h. über 7–10 Tage) abgesetzt werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann.

Stabile chronische Herzinsuffizienz

Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem anderen Vasodilatator bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Betarezeptorenblocker, Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden. Die Patienten sollten bei Beginn der Bisoprololbehandlung 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.

Titrationphase

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 folgende 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, muss 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.

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann. Falls eine Beendigung der Behandlung notwendig ist, muss die Dosis schrittweise reduziert werden (z. B. Halbierung der Dosis im Wochenabstand).

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

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern. Aus diesem Grund kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind möglichst morgens nüchtern oder zum Frühstück unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Biso Lich 5 mg bzw. Biso Lich 10 mg darf nicht eingenommen werden bei:

- 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 (ohne Herzschrittmacher),
- Sinusknotensyndrom (sick sinus syndrome),
- sinuatrialem Block,
- symptomatischer Bradykardie,
- symptomatischer Hypotonie,
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenfunktionsstörung,

- metabolischer Azidose,
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom),
- unbehandeltem Phäochromozytom (Biso Lich darf erst nach vorheriger Therapie mit Alpharezeptorenblockern verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.4),
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe),
- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Kindern (keine Therapieerfahrungen).

Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin, Amiodaron) bei Patienten, die mit Biso Lich behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Behandlung mit Biso Lich darf – insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Biso Lich sollte 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),
- AV-Block 1. 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.
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden; regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers),
- längerem strengen Fasten und schwerer körperlicher Belastung (wegen möglicher schwerer hypoglykämischer Zustände),
- laufender Desensibilisierungstherapie,
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden, insbesondere bei Therapiebeginn, möglich),
- Patienten mit Phäochromozytom (Biso Lich 5 mg bzw. Biso Lich 10 mg darf erst nach vorheriger Blockade der Alpharezeptoren verabreicht werden),
- 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.

Zu Beginn und bei Beendigung der Behandlung einer Herzinsuffizienz 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.

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 Abschnitt 4.5).

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenfunktionsstörungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich werden.

Bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die Dosierungsanleitung zu beachten (siehe hierzu Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern (z. B. Biso Lich 5 mg bzw. Biso Lich 10 mg) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Adrenalin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht: überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten erforderlich. Zu Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Die Bisoprololtherapie darf ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder:

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen werden.

Die Anwendung von Biso Lich kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung mit:

Calciumantagonisten des Verapamil- und 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.

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

Es kann zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz kommen.

Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z. B. Methylidopa, 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 bei:

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 die atrioventrikuläre Überleitungszeit.

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

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

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung bzw. Verlängerung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der Betaadrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, verschleiern. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

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

Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

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

Betasymphathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen. Bei der Behandlung allergischer Reaktionen kann eine erhöhte Dosierung von Adrenalin erforderlich sein.

Symphathomimetika, die sowohl Beta- als auch Alphaadrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin, auch enthalten in Hustenmitteln, Nasen- und Augentropfen): Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Alphaadrenozeptor-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. ACE-Hemmer, Diuretika, Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) können das Risiko einer Hypotonie verstärken.

Rifampicin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol 5 mg bzw. 10 mg vermindern.

Die Wirkung von Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg kann durch Cimetidin, Hydralazin und Alkohol verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Monoaminoxidasehemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Steigerung des hypotensiven Effektes der Betablockade sowie des Risikos für hypertensive Krisen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg und Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ kann es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung und in Einzelfällen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg und Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (Klasse I) (z. B. Disopyramid, Chinidin, Amiodaron) ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu Hypotension, Bradykardie oder anderen Herzrhythmusstörungen und/oder Herzinsuffizienz kommen kann.

Die gleichzeitige Einnahme von Ergotaminderivaten (z. B. in ergotaminhaltigen Migränetherapeutika) und Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg kann zu einer Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen führen.

Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg und Narkotika kann eine verstärkte Blutdrucksenkung zur Folge haben. Die negativ inotrope Wirkung der beiden vorgenannten Arzneimittel kann sich addieren. Daher sollte vor einer Allgemeinnarkose der Narkosearzt über die Behandlung mit Bisoprolol 5 mg bzw. Bisoprolol 10 mg informiert werden.

4.6 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 Fetus, zu 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 Schwangerschaft oder Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

Stillzeit

Ob Bisoprolol in die Muttermilch 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:	($\geq 1/10$)
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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Auftreten von antinukleären Antikörpern mit außergewöhnlichen klinischen Symptomen wie Lupus-Syndrom, die mit Beendigung der Behandlung verschwinden.

Stoffwechsel

Ein latenter Diabetes mellitus kann in Erscheinung treten, ein bereits manifester Diabetes mellitus kann sich verschlechtern. Nach längerem strengen Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es bei gleichzeitiger Therapie mit Biso Lich 5 mg bzw. Biso Lich 10 mg zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen, Verwirrtheit, verstärkte Traumaktivität, Gefühlsschwankungen.

Selten: Alpträume, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz (besonders zu Beginn der Behandlung, diese sind im Allgemeinen weniger ausgeprägt und verschwinden oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen), Müdigkeit, Erschöpfung.

Selten: Synkope.

Augenerkrankungen

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen, Konjunktivitis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen, Ohrensausen.

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie.

Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen und/oder Belastungsdyspnoe.

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten (Raynaud-Syndrom), Verstärkung von bestehendem intermittierendem Hinken, Hypotonie.

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese.

Selten: allergischer Schnupfen (Rhinitis allergica).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Beschwerden, z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Bauchschmerzen.

Gelegentlich: Appetitlosigkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: photoallergisches Exanthem, Urtikaria, Schwitzen.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem).

Sehr selten: Betarezeptorenblocker können eine Schuppenflechte (Psoriasis) auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Ausschlägen führen. Haarausfall.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Arthropathie (mit Befall eines oder mehrerer Gelenke [Mono- oder Polyarthritis]).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Erektionsstörung

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Asthenie, Müdigkeit.

Gelegentlich: Parästhesien.

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Triglyceride und Cholesterol, Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT), Hypoglykämie.

Besondere Hinweise:

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie kann es daher zu überschießenden anaphylaktischen Reaktionen kommen.

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 der Intoxikation

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zum Herzstillstand, akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Hypoglykämie, gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprololeinzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Dabei sollte beachtet werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise sehr empfindlich reagieren können.

Therapie von Intoxikationen

Generell sollte bei einer Überdosierung die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (Aktivkohle, Gabe eines Abführmittels) versucht werden, die systemische Aufnahme von Bisoprolol zu vermindern.

Unter intensivmedizinischen Bedingungen müssen neben der Überwachung der vitalen Parameter wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, des Säure-Basen-Haushaltes, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt und Abweichungen ggf. korrigiert werden. Maschinelle Beatmung kann erforderlich werden.

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.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin:

0,5–2,0 mg intravenös als Bolus.

Glukagon:

initial 110 mg intravenös,

anschließend 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion.

Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:

Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin i. v. gegeben werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, ATC-Code: C07AB07.

Bisoprolol ist ein Betarezeptorenblocker, der bezüglich der Lipophilie/Hydrophilie eine Mittelstellung einnimmt. Bisoprolol besitzt eine ausgeprägte β_1 -Selektivität („Kardioselektivität“) ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne klinisch relevante membranstabilisierende Wirkung.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-

Aktivität. Bisoprolol kann durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren in geringem Ausmaß eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Aufgrund einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10 bis 12 Stunden wirkt Bisoprolol über 24 Stunden.

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 Herzinsuffizienz ($EF \leq 35$ %, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit betrug 17,3 % in der Placebogruppe und 11,8 % in der Bisoprololgruppe (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 Bisoprololtherapie und während der Titrationsphase Patienten stationär eingewiesen. Dies war in der Bisoprololgruppe jedoch nicht häufiger der Fall als in der Placebogruppe (0 %, 0,3 % bzw. 6,74 %). Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprololgruppe und 1 in der Placebogruppe 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, Betarezeptorenblockern oder Angiotensinrezeptorblockern 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 Nichtunterlegenheit der initialen Bisoprololtherapie vs. der initialen Enalapriltherapie 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 Bisoprololtherapie vs. 33,1 % bei initialer Enalapriltherapie). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme wird Bisoprolol zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsquote ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) werden maximal 10 % der Dosis durch Metabolisierung inaktiviert.

Bisoprolol wird zu 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Interaktionen mit anderen Pharmaka im Sinne von Verdrängung aus einer Plasmaproteinbindung treten daher nicht auf. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist unempfindlich gegen pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine, z. B. bei erhöhten sauren α_1 -Glykoproteinen.

Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein mittelgroßes Verteilungsvolumen auf. Die genaue Bestimmung nach i. v. Applikation ergab ($x \pm$ SEM) 226 \pm 11 l.

Bisoprolol wird über zwei äquieffektive Clearance-Wege – zur einen Hälfte Metabolisierung zu inaktiven Metaboliten in der Leber, zur anderen Hälfte renale Ausscheidung als unveränderte Substanz – aus dem Plasma entfernt.

Bisoprolol bedarf daher im Allgemeinen keiner Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen leichterer oder mittlerer Ausprägung. Bei Patienten mit fortgeschrittener

Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololhemifumarat nicht überschritten werden.

Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10 bis 12 Stunden aus dem Plasma entfernt.

Maximale Plasmaspiegel werden 1–3 Stunden nach Applikation erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Sub-/chronische Toxizität

Studien an Ratten und Hunden mit einer Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten ergaben keine spezifischen toxischen Organschädigungen. Die Befunde nach oraler Gabe eines Vielfachen der therapeutischen Dosis sind betablockerspezifisch, als übersteigerte pharmakodynamische Effekte zu werten und reversibel.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Bisoprolol. Kanzerogenitätsstudien an der Maus und der Ratte verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Bisoprololhemifumarat ergeben. Embryoletale Effekte traten bei Dosierungen zwischen 6–10 mg/kg/Tag bei Kaninchen und mehr als 40 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Fertilität, Schwangerschaftsverlauf und postnatale Entwicklung der Nachkommen waren bei Ratten nicht oder nur im maternaltoxischen Dosisbereich beeinträchtigt.

5.4 Bioverfügbarkeit

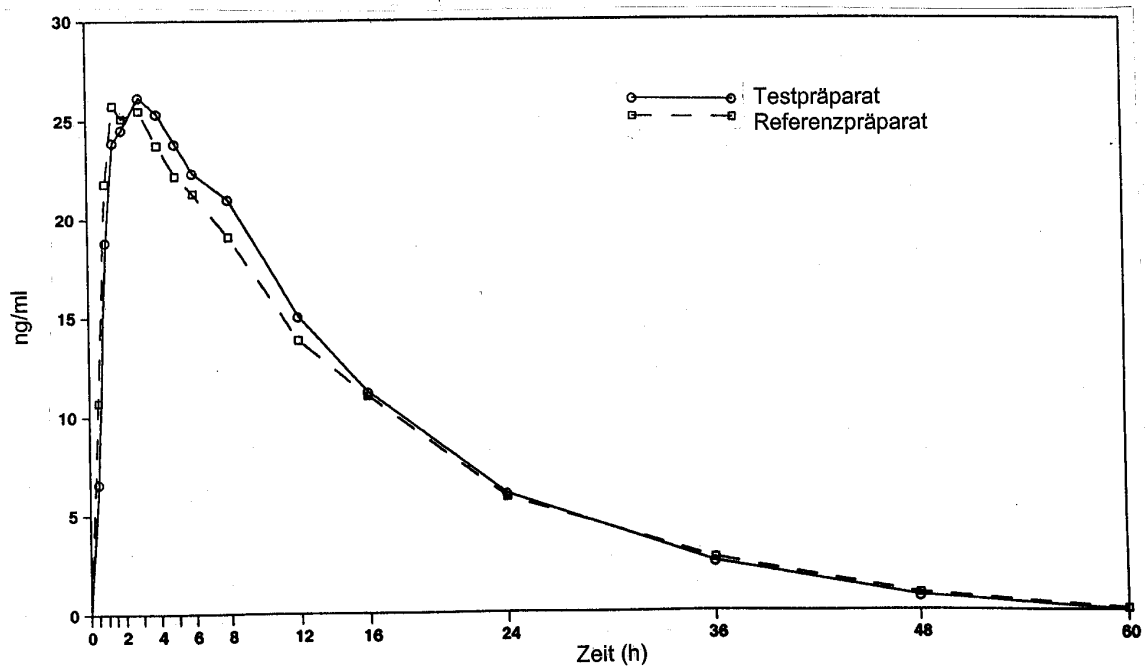
Eine im Jahre 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

(Applikation von Tabletten mit je 10 mg Bisoprolol im 2-fach-Cross-over-Design, single dose):

	Testpräparat	Referenzpräparat
Maximale Plasmakonzentration (C_{\max} [ng/ml])	26,88 ± 3,91	27,11 ± 4,88
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max} [h])	3,25 ± 1,03	1,92 ± 0,85
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve ($AUC_{0-t, \text{last}}$ [h \times ng/ml])	441,4 ± 74,9	431,9 ± 67,5

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Biso Lich 5 mg:

Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (Mais), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6.000, Polysorbat 20, Titandioxid, Calciumcarbonat, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Hypromellose.

Biso Lich 10 mg:

Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (Mais), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6.000, Polysorbat 20, Titandioxid, Calciumcarbonat, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten, Klinikpackung mit 300 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

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Biso Lich 5 mg: 38609.00.00
Biso Lich 10 mg: 38609.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07.03.2000

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).