

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bisoprolol DREHM 1,25 mg-Filmdoubletten
Bisoprolol DREHM 2,5 mg-Filmdoubletten
Bisoprolol DREHM 3,75 mg-Filmdoubletten
Bisoprolol DREHM 5 mg-Filmdoubletten
Bisoprolol DREHM 7,5 mg-Filmdoubletten
Bisoprolol DREHM 10 mg-Filmdoubletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol DREHM 1,25 mg: 1 Filmdoublette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat.
Bisoprolol DREHM 2,5 mg: 1 Filmdoublette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.
Bisoprolol DREHM 3,75 mg: 1 Filmdoublette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat.
Bisoprolol DREHM 5 mg: 1 Filmdoublette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.
Bisoprolol DREHM 7,5 mg: 1 Filmdoublette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat.
Bisoprolol DREHM 10 mg: 1 Filmdoublette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoublette.

Bisoprolol DREHM 1,25 mg: weiße, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ auf einer Seite und „42“ auf der anderen Seite.
Bisoprolol DREHM 2,5 mg: weiße, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ und Kerbe auf einer Seite und Prägung „41“ auf der anderen Seite.
Bisoprolol DREHM 3,75 mg: weißliche, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ und Kerbe auf einer Seite und Prägung „40“ auf der anderen Seite.
Bisoprolol DREHM 5 mg: gelblich-weiße, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ und Kerbe auf einer Seite und Prägung „39“ auf der anderen Seite.
Bisoprolol DREHM 7,5 mg: blassgelbe, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ und Kerbe auf einer Seite und Prägung „38“ auf der anderen Seite.
Bisoprolol DREHM 10 mg: blassorange, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „C“ und Kerbe auf einer Seite und Prägung „37“ auf der anderen Seite.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Beta-Blocker, Diuretika sowie wenn angezeigt mit Herzglykosiden.

Empfehlung: Der behandelnde Arzt soll 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

Wichtiger Hinweis: Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden. Die Behandlung mit Bisoprolol soll durch eine graduelle Titrationssteigerung entsprechend folgender Schritte erfolgen:

- 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 folgenden 4 Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 7,5 mg einmal täglich für die folgenden 4 Wochen. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, Steigerung auf
- 10 mg einmal täglich als Erhaltungsdosis.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Bisoprolol.

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 der Dosis erwogen werden.

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie soll 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, soll in jedem Fall eine Wiederaufnahme der Behandlung und/oder Erhöhung der Bisoprololdosis in Betracht gezogen werden.

Falls ein Abbruch der Behandlung erwogen wird, soll 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 Dosistitration soll daher bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bisoprolol-Tabletten sollen am Morgen vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit 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
- schweren Formen der 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

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden.

Speziell bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Bisoprolol-Therapie ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, da dies andernfalls zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Herzleidens führen kann.

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

Derzeit liegen keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Patienten mit Herzinsuffizienz und 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

Bisoprolol darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch andere β -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina: Es wurden Fälle von koronarem Vasospasmus beobachtet. Bei der Anwendung von Bisoprolol können, trotz der hohen beta-1 Selektivität, Angina Anfälle bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Verschlimmerung der Beschwerden, insbesondere bei Therapiebeginn möglich.
- Allgemeinanästhesie
Bei Patienten, die eine Vollnarkose bekommen, reduziert die β -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose und der Intubation, und der postoperativen Zeit. Gegenwärtig wird empfohlen, eine β -Blockade perioperativ aufrecht zu halten. Der Anästhesist muss über eine β -Blockade informiert sein, da mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Abschwächung der Reflextachykardie und verminderte Kompensationsreflexe bei Blutverlusten, führen können. Falls es notwendig ist, die β -Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, soll dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Eine Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten des Verapamil- oder Diltiazem-Typs, oder mit Klasse-I Antiarrhythmika oder mit zentral wirkenden Antihypertensiva, wird im allgemeinen nicht empfohlen. Genauere Information siehe auch Abschnitt 4.5.

Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können, sollten sie, wie bei allen Beta-Blockern, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen kann Bisoprolol mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen soll die Bisoprolol-Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung begonnen werden und die Patienten sorgfältig auf neue Symptome (Dyspnoe, Belastungsintoleranz, Husten) überwacht werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, soll 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 machen. Bei schwerem Asthma bronchiale ist Bisoprolol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer Psoriasis, auch in der Anamnese, soll die Verordnung von β -Blockern (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren angewendet werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Die Anwendung des Arzneimittels Bisoprolol DREHM kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit:

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und zu einem geringeren Teil vom Diltiazem Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Eine intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten, die eine β -Blocker-Therapie erhalten, kann zu einer schweren Hypotonie und einem AV Block führen.
- Klasse-I Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Phenytoin, Flecainid, Propafenon): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung.
- Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonodin, Rilmenidin): Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann eine Herzinsuffizienz durch eine Erniedrigung des zentralen Sympatikotonus verschlechtern (Reduzierung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen, Vasodilatation). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor dem Einstellen der β -Blocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

- Calciumantagonisten des Dihydropyridin Typs wie Felodipin und Amlodipin: Eine gleichzeitige Anwendung kann das Risiko der Hypotonie erhöhen, und ein erhöhtes Risiko einer weiteren Abnahme der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit.
- Topische Betablocker (z.B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können den systemischen Effekt von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Eine gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.
- Insulin und orale Antidiabetika: Erhöhung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der β -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.
- Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Risiko einer Hypotonie (weitere Information zu Vollnarkose siehe Abschnitt 4.4).
- Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol reduzieren.
- β -Sympathomimetika (z.B. Isoprenalin, Dobutamin): Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.
- Sympathomimetika welche β - und α -adrenerge Rezeptoren erregen (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): In Kombination mit Bisoprolol können die α -Rezeptor vermittelten vasokonstriktorischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskiert werden und infolge zu Blutdrucksteigerung und verstärkter Claudicatio intermittens führen. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiven β -Blockern auf.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln, die ein Blutdruck vermindernendes Potential haben (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

- Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B Hemmer): erhöhter hypotensiver Effekt der Betablocker, aber auch gesteigertes Risiko der hypertensiven Krise.

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 β -Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tod des Feten, 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 soll in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet 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 sind Therapiealternativen in Erwägung zu ziehen. 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. Die Anwendung von Bisoprolol in der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

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 ist besonders zu Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Für die nachstehenden Häufigkeitsangaben gelten folgende Definitionen:

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)

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Selten: Synkope

Augenerkrankungen:

Selten: Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)

Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

Herzerkrankungen:

Sehr häufig: Bradykardie

Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

Gefäßkrankungen:

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Selten: Allergischer Schnupfen (Rhinitis)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, 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

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektile Dysfunktion

Untersuchungen:

Selten: Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (ASAT, ALAT)

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach Überdosierung (z.B. 15 mg statt 7,5 mg pro Tag) sind AV-Block III. Grades, Bradykardie und Benommenheit aufgetreten. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen

der Überdosierung eines β -Blockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt.

Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

Management

Bei einer Überdosierung soll 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. Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere β -Blocker, sollen die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Anwendung von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Wirkstoffe angewendet werden. Gegebenenfalls kann ein Herzschrittmacher notwendig sein.

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

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

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Anwendung von Diuretika, positiv inotropen Arzneimitteln sowie Vasodilatoren.

Bronchospasmen: Bronchialerweiternde Arzneimittel wie z.B. Isoprenalin, β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Anwendung von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver β_1 -Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den β_2 -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den β_2 -Rezeptoren der metabolischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der β_2 -rezeptor-vermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_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 (Auswurfraction $\leq 35\%$, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtmortalität 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 von 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 als in der Placebo-Gruppe (0%, 0,3% und 6,74%).

Während der gesamten Studiendauer erlitten 20 Patienten in der Bisoprolol-Gruppe und 15 in der Placebo-Gruppe einen letalen Apoplex bzw. einen Apoplex mit nachfolgender Behinderung.

In der CIBIS-III-Studie wurden 1010 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit leichter bis mittelgradiger chronischer Herzinsuffizienz (CHI; NYHA-Klasse II oder III) und linksventrikulärer Ejektionsfraction $\leq 35\%$ 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 Behandlung der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zugelassen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung 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 Total Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Die Halbwertszeit im Plasma von 10-12 Stunden erlaubt einen 24stündigen Effekt nach einer einmal täglich Dosierung.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Besondere Patientengruppen

Da Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht untersucht worden. Bei Patienten mit einer 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 betrugen die maximalen Plasmakonzentration bei täglicher Gabe von 10 mg Bisoprolol 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Wie von anderen Beta-Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse 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
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Bisoprolol DREHM 1,25 mg
Bisoprolol DREHM 2,5 mg
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol

Bisoprolol DREHM 3,75 mg
Bisoprolol DREHM 5 mg
Hypromellose
Titandioxid
Eisenoxid gelb
Macrogol

Bisoprolol DREHM 7,5 mg
Bisoprolol DREHM 10 mg
Hypromellose
Titandioxid
Eisenoxid gelb

Eisenoxid rot
Macrogol

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

Blisterpackung, bestehend aus Aluminiumfolie und Aluminiumdeckfolie.

Packungsgrößen:

Bisoprolol DREHM 1,25 mg

10, 30, 50, 60, 100, 300, 1000 Filmtabletten

Bisoprolol DREHM 2,5 mg

10, 30, 32, 50, 60, 100, 105, 300, 1000 Filmtabletten

Bisoprolol DREHM 3,75 mg

10, 30, 50, 60, 100, 1000 Filmtabletten

Bisoprolol DREHM 5 mg

10, 30, 32, 50, 60, 100, 105, 112, 300, 1000 Filmtabletten

Bisoprolol DREHM 7,5 mg

10, 30, 50, 60, 100, 1000 Filmtabletten

Bisoprolol DREHM 10 mg

10, 30, 32, 50, 60, 100, 105, 300, 1000 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DREHM Pharma GmbH
Grünbergstraße 15/3/3
1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bisoprolol DREHM 1,25 mg: Z.Nr.:

Bisoprolol DREHM 2,5 mg: Z.Nr.:

Bisoprolol DREHM 3,75 mg: Z.Nr.:

Bisoprolol DREHM 5 mg: Z.Nr.:

Bisoprolol DREHM 7,5 mg: Z.Nr.:

Bisoprolol DREHM 10 mg: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig