

BISOPROLOL BASICS



1. Bezeichnung des Arzneimittels

BISOPROLOL 5 mg BASICS
BISOPROLOL 10 mg BASICS

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette BISOPROLOL 5 mg BASICS enthält 5 mg Bisoprololfumarat (2:1)

1 Tablette BISOPROLOL 10 mg BASICS enthält 10 mg Bisoprololfumarat (2:1)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tabletten

BISOPROLOL 5 mg BASICS
Die Tabletten sind hellgelb marmoriert, rund und konvex, mit folgenden Identifikationsmerkmalen: über einer Bruchkerbe BI mittig und darunter 5.

BISOPROLOL 10 mg BASICS
Die Tabletten sind beige marmoriert, rund und konvex, mit folgenden Identifikationsmerkmalen: über einer Bruchkerbe BI mittig und darunter 10.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Chronisch stabile Angina pectoris

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bisoprolol Tabletten sind zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen. Bei manchen Patienten können 5 mg täglich angemessen sein. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich; die empfohlene Höchstdosis liegt bei 20 mg pro Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin - Clearance < 20 ml/min) sollte eine Dosis von 10 mg einmal täglich nicht überschritten werden. Diese

Dosis kann gegebenenfalls auf zwei Einnahmen aufgeteilt werden.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich; eine engmaschige Kontrolle wird jedoch empfohlen.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Es wird empfohlen, mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen.

Kinder unter 12 Jahren und Jugendliche:

Es gibt keine Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Kindern, deshalb kann die Anwendung nicht empfohlen werden.

Therapieabbruch:

Die Anwendung sollte nicht abrupt beendet werden (siehe Abschnitt 4.4, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Die Dosierung sollte durch wöchentliches Halbieren der Dosis langsam herabgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- akute Herzinsuffizienz oder bei Episoden dekompensierter Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block 2. oder 3. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialer Block
- Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/min vor Therapiebeginn
- Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg)
- schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Spätstadien einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Raynaud-Syndrom
- metabolische Azidose
- Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der angeführten sonstigen Bestandteile
- unbehandeltes Phäochromozytom (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Kombinationen mit Floctafenin und Sultoprid (siehe auch Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz werden andere Bisoprolol-haltige Arzneimittel verwendet. Die Anwendung von β -Blockern bei dieser Indikation muss sehr vorsichtig und mit einer langsamen Dosiserhöhung begonnen werden. Mit diesem Arzneimittel sind nicht alle Dosiserhöhungen während einer Titrationsphase möglich. Dieses Arzneimittel sollte deshalb nicht bei der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Kombination mit Amiodaron ist wegen des Risikos von Störungen der Automatie des Herzens und von Überleitungsstörungen (Unterdrückung kompensatorischer sympathischer Reaktionen) mit Vorsicht anzuwenden.

Eine Kombination von Bisoprolol mit Kalziumantagonisten des Verapamil- bzw. Diltiazem-Typs, sowie mit zentral wirksamen Antihypertensiva ist generell nicht zu empfehlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bisoprolol muss mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmus (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankung): bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome hervorrufen können, sollte gleichzeitig eine bronchodilatierende Therapie erfolgen. Gelegentlich kann bei Astmapatienten eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes beobachtet werden; daher ist eventuell die Dosierung von β_2 -Sympathomimetika zu erhöhen. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung einen Atemfunktionstest durchführen zu lassen.
- gleichzeitige Behandlung mit Cholinesterasehemmern (einschließlich Tacrin): eventuell verlängerte atrioventrikuläre Überleitungszeit und/oder erhöhte Bradykardie (siehe auch Abschnitt 4.5).
- gleichzeitige Behandlung mit Anästhetika: Abschwächung der Reflertachykardie und Erhöhung des Hypotonie-Risikos (siehe auch Abschnitt 4.5). Eine fortgesetzte Beta-blockade verringert das Risiko einer Arrhythmie während der Induktion und Intubation.

- Der Anästhesist sollte darüber informiert werden, falls der Patient Bisoprolol erhält.
- iodierte Kontrastmittel: Beta-blocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen verhindern, die mit Hypotonie oder Schock durch iodierte Kontrastmittel einhergehen.
 - Diabetes mellitus mit starken Schwankungen der Blutzuckerwerte; Symptome einer Hypoglykämie können maskiert sein. Die Blutzuckerspiegel sollten während der Behandlung mit Bisoprolol überwacht werden.
 - Thyreotoxikose; adrenerge Symptome können maskiert werden
 - strengem Fasten
 - laufender Desensibilisierungstherapie
 - Wie auch andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen als auch den Schweregrad von anaphylaktischen Reaktionen erhöhen. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung. Eventuell sind höhere Dosierungen von Epinephrin (Adrenalin) erforderlich.
 - AV-Block 1. Grades
 - Prinzmetal-Angina: Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können sich durch Betablocker die Anzahl und die Dauer der Anginaanfalle erhöhen. Die Anwendung β -1-selektiver Adrenorezeptorenblocker ist bei leichten Erscheinungsformen und nur in Kombination mit einem vasodilatierenden Arzneimittel möglich.
 - periphere Durchblutungsstörungen, wie Raynaud-Phänomen und Claudicatio intermittens: Eine Verstärkung der Beschwerden kann besonders zu Beginn der Therapie auftreten.
 - Bei Patienten mit Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.3) darf Bisoprolol erst nach einer α -Rezeptorblockade gegeben werden.
 - Bei vorbestehender oder bestehender Psoriasis sollte Bisoprolol nur nach einer sorgfältigen Risiko-/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Nach Beginn einer Behandlung mit Bisoprolol ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere bei der Therapie von älteren Patienten. Ein Absetzen der Therapie mit Bisoprolol sollte außer bei strenger Indikationsstellung nicht abrupt erfolgen. Es besteht das Risiko eines Myokardinfarkts und plötzlichen Todes, wenn bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung die Behandlung plötzlich abgesetzt wird. Zu zusätzlichen Informationen bitte Abschnitt 4.2, „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ beachten.

Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, der bei einer Doping-Kontrolle zu einem positiven Ergebnis führt.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten BISOPROLOL 5 mg BASICS oder BISOPROLOL 10 mg BASICS nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen:

Floctafenin:

β -Blocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen bei einer ggf. durch Floctafenin ausgelösten Hypotonie oder Schock verhindern.

Sultoprid:

Bisoprolol sollte nicht gleichzeitig mit Sultoprid verabreicht werden, da ein erhöhtes Risiko einer ventrikulären Arrhythmie besteht.

Nicht empfohlene Kombinationen:

Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Bepridil):

negative Auswirkungen auf Kontraktilität, atrioventrikuläre Überleitung und Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clonidin und andere zentral wirk-same Antihypertensiva, wie z.B. Methyl-dopa, Guanfacin, Monoxidin, Rilmenidin:

Erhöhtes Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ überschießender Abfall der Herzfrequenz sowie Verzögerung der Erregungsleitung, einschließlich Verschlimmerung der Herzinsuffizienz.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmer):

Verstärkte hypotensive Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

Antiarrhythmika der Klasse I (z.B. Disopyramid, Chinidin):

Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit und der negativ inotropen Wirkung (strenge klinische und EKG-Überwachung ist erforderlich).

Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron):

Wirkung auf die Dauer der atrialen Überleitung kann potenziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kalziumantagonisten (Dihydropyridin-Derivate):

erhöhtes Risiko einer Hypotonie. Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kann die gleichzeitige Anwendung von Betablockern zu Herzinsuffizienz führen.

Parasympathomimetische Arzneimittel (einschl. Tacrin):

Die Dauer der atrioventrikulären Überleitungszeit und/ oder Bradykardie kann verlängert sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Andere β -Rezeptorenblocker, einschließlich der in Augentropfen enthaltenen, üben einen additiven Effekt aus.

Insulin und orale Antidiabetika:

Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Blockade der β -Adrenorezeptoren kann Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Digitalis-Glykoside:

Verringerung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Anästhetika:

Abschwächung der Reflextachykardie und Erhöhung des Risikos einer Hypotonie (nähere Informationen zur Anästhesie: siehe auch Abschnitt 4.4).

NSAIDs:

Abnahme der antihypertensiven Wirkung (Hemmung des vasodilatativen Prostaglandins durch NSAIDs und Wasser- und Natriumretention durch Pyrazolon-NSAIDs).

Ergotamin-Derivate:

Verschlimmerung peripherer Durchblutungsstörungen.

Betasymphomimetika (wie Isoprenalin, Dobutamin):

in Kombination mit Bisoprolol können sich die Wirkungen beider Substanzen verringern.

Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere Antihypertensiva:

erhöhte blutdrucksenkende Wirkung.

Baclofen:

erhöhte antihypertensive Aktivität.

Amifostin:

erhöhte hypotensive Aktivität.

In Betracht kommende Kombinationen:

Mefloquin:

erhöhtes Risiko einer Bradykardie.

Kortikosteroide:

Abnahme der antihypertensiven Wirkung auf Grund von Wasser- und Natriumretention.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder den Fetus/das Neugeborene auswirken. Im Allgemeinen vermindern β -Adrenozeptorenblocker die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsstörungen, intrauterinem Tod, Abort oder vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wird. Unerwünschte Reaktionen (z.B. Hypoglykämie, Bradykardie) können beim Fötus und beim Neugeborenen auftreten. Ist eine Behandlung mit β -Adrenozeptorenblockern erforderlich, so sind β_1 -Adrenozeptorenblocker 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 Fötus sollte eine alternative Behandlung erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel während der ersten 3 Tage auf.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch übergeht. Das Stillen während der Anwendung von Bisoprolol wird deshalb nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In einer Studie bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen war das Fahrvermögen durch Bisoprolol nicht beeinträchtigt. 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 ($\geq 10\%$),
häufig ($\geq 1\% - < 10\%$),
gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$),
selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$),
sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Müdigkeit, Erschöpfung, Benommenheit, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Therapie; diese sind im Allgemeinen leicht ausgeprägt und verschwinden oftmals innerhalb von 1 - 2 Wochen)

Gefäßerkrankungen

Häufig:

Kälte- oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Raynaud-Syndrom, Verschlechterung einer bestehenden Claudicatio intermittens

Gelegentlich:

orthostatische Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Verstopfung.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

Herzerkrankungen

Gelegentlich:

Bradykardie, Störungen der AV-Reizleitung (verlangsamte AV-Überleitung oder Verstärkung eines bestehenden AV-Blocks), Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale oder mit obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Anamnese

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:

Muskelschwäche und Krämpfe, Arthropathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten:

Störungen des Hörvermögens

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Rötung, Ausschlag)

Sehr selten:

Betablocker können eine Psoriasis auslösen oder verschlimmern bzw. Psoriasis-ähnliche Ausschläge sowie Alopezie hervorrufen

Augenerkrankungen

Selten:

Verminderter Tränenfluss (zu berücksichtigen bei Kontaktlinsträgern)

Sehr selten:

Konjunktivitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT), Hepatitis

BISOPROLOL BASICS



Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten:

Erhöhte Triglyceridwerte, Hypoglykämie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten:

Potenzstörungen

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Allergische Rhinitis, Auftreten antinukleärer Antikörper mit außergewöhnlichen klinischen Symptomen wie z.B. Lupus-Syndrom, die nach Absetzen der Behandlung verschwinden

4.9 Überdosierung

Die am häufigsten zu erwartenden Anzeichen einer Überdosierung von Bisoprolol sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol abgebrochen und eine unterstützende, symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine Resorption von Bisoprolol im Gastrointestinaltrakt muss vermieden werden; eine Magenspülung oder die Verabreichung von Adsorbentien (z.B. Aktivkohle) sowie eines Laxans (z.B. Natriumsulfat) ist möglich. Die Atmung muss überwacht werden; bei Bedarf sollte eine künstliche Beatmung eingeleitet werden. Als Gegenmaßnahme bei Bronchospasmus sollte eine bronchodilatierende Therapie wie z.B. Isoprenalin oder β_2 -Sympathomimetika eingeleitet werden. Kardiovaskuläre Komplikationen sollten symptomatisch behandelt werden: Bei AV-Block (2. oder 3. Grades) ist eine sorgfältige Beobachtung sowie eine Behandlung mit einer Isoprenalin-Infusion oder transvenöses Einsetzen eines Herzschrittmachers erforderlich. Eine Bradykardie sollte mit intravenösem Atropin (bzw. M-Methylatropin) behandelt werden. Ein Abfall des Blutdrucks oder Schock sollte mit Plasmaersatzstoffen und Vasopressoren behandelt werden. Eine Hypoglykämie kann mit i.v. Glukose behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver β_1 -Blocker
ATC Code: CO7AB07

Bisoprolol ist ein potenter, hochselektiver β_1 -Rezeptorenblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Wie bei anderen β_1 -Blockern ist die Wirkungsweise bei Hypertonie nicht geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Aktivität des Plasminogens merklich senkt.

Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert die Blockade der β -Rezeptoren die Herzaktivität wobei sich der Sauerstoffbedarf reduziert.

Bisoprolol besitzt ähnliche lokalanästhetische Eigenschaften wie Propranolol.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Das führt zusammen mit einem sehr geringen First-pass-Effekt in der Leber zu einer hohen Bioverfügbarkeit von ca. 90%. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt ungefähr 30%, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/Std.

Die Plasma Eliminationshalbwertszeit (10-12 Stunden) sorgt für eine 24-stündige Wirkung nach einer einmaligen Tagesdosis. Bisoprolol wird vom Körper über zwei Wege ausgeschieden, 50% wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut, welche danach über die Nieren ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50% werden über die Nieren in einer nicht metabolisierten Form ausgeschieden. Da die Ausscheidung über die Nieren und die Leber zu gleichen Teilen stattfindet, ist eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Die Kinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III) sind die Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist verlängert im Vergleich zu gesunden Probanden.

Unter Steady-state-Bedingungen betrug die maximale Plasmakonzentration bei einmal 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 Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität oder Karzinogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Wie andere β -Blocker verursacht 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

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Zellulose
Magnesiumstearat
Crospovidon
Gelb PB 22812 (Lactose-Monohydrat und gelbes Eisenoxid (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

Blisterpackung aus fester Aluminiumfolie hitzeversiegelt mit bedruckter PVC/PVDC-Folie und verpackt in bedruckten Faltschachteln.

BISOPROLOL 5 mg BASICS ist erhältlich in:
Faltschachtel mit 50 (N2) oder 100 (N3) Tabletten.

BISOPROLOL 10 mg BASICS ist erhältlich in:
Faltschachtel mit 50 (N2) oder 100 (N3) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

BISOPROLOL BASICS



7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Telefon: (0214) 4 03 99-0
Telefax: (0214) 4 03 99-199
E-mail-Adresse: info@ranbaxy.de
Internet-Adresse: www.basics.de

8. Zulassungsnummern

BISOPROLOL 5 mg BASICS
49840.00.00
BISOPROLOL 10 mg BASICS
49840.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28.05.2001/25.4.2006

10. Stand der Information

Mai 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig