

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bisoprolol Mylan 1,25 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 1,25 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Mylan 2,5 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Mylan 3,75 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 3,75 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol-fumarat (Ph. Eur.).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 0,005 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 0,008 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten:
 Jede Filmtablette enthält 0,114 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bisoprolol Mylan 1,25 mg Filmtabletten:
 Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit der Prägung „BL 1“ auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 2,5 mg Filmtabletten:
 Weiße bis cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit seitlichen Einkerbungen und der Prägung „BL“ und „2“ links und rechts der Bruchkerbe auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 3,75 mg Filmtabletten:
 Cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit seitlichen Einkerbungen und der Prägung „BL“ und „3“ links und rechts der Bruchkerbe auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten:
 Blassgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit seitlichen Einkerbungen und der Prägung „BL“ und „4“ links und rechts der Bruchkerbe auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten:
 Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit seitlichen Einkerbungen und der Prägung „BL“ und „5“ links und rechts der Bruchkerbe auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten:
 Blass- bis hellorange, ovale, bikonvexe Filmtabletten, ca. 9 mm × 7 mm, mit seitlichen Einkerbungen und der Prägung „BL“ und „6“ links und rechts der Bruchkerbe auf der einen und „M“ auf der anderen Seite der Tablette.

Bisoprolol Mylan 2,5 mg, -3,75 mg, -5 mg, -7,5 mg, -10 mg Filmtabletten:
 Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie.

Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Hypertonie und der chronisch stabilen Angina pectoris Erwachsene

Die Dosierung sollte individuell festgelegt werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg Bisoprolol täglich. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich, die empfohlene Höchstdosis 20 mg täglich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Dosis von 10 mg Bisoprolol einmal täglich nicht überschritten werden. Die Dosis kann unter Umständen auf zwei Einnahmen verteilt werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich. Es wird empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Absetzen der Behandlung

Die Behandlung sollte nicht abrupt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis sollte schrittweise, durch wöchentliche Halbierung der Dosis gesenkt werden.

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz Erwachsene

Die Standardbehandlung der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensinrezeptorblocker bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Betablocker, Diuretika und gegebenenfalls mit Herzglykosiden. Die Patienten sollten bei Beginn der

Bisoprolol-Behandlung stabil sein (ohne akute Herzinsuffizienz).

Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügt.

Titrationphase

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol erfordert eine Dosisanpassung.

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 Höchstdosis beträgt einmal täglich 10 mg.

Während und nach der Titrationphase können eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten.

Während der Titrationphase 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.

Anpassung der Behandlung

Wenn die empfohlene Höchstdosis nicht gut vertragen wird, kann eine schrittweise Senkung der Dosis 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 Bisoprolol-Dosis in Betracht gezogen werden.

Wird ein Absetzen der Behandlung erwogen, sollte die Dosis schrittweise gesenkt werden, da ein abruptes Absetzen der Behandlung zu einer akuten Verschlechterung des Zustands des Patienten führen kann.

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist generell eine Langzeitbehandlung.

Besondere Patientengruppen

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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 in der Regel nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung:

Zur oralen Anwendung.

Bisoprolol Mylan Filmtabletten sollten morgens eingenommen werden. Die Filmtabletten können zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Sie sollten mit Flüssigkeit geschluckt und nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S (*Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten*) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i. v. Therapie mit ionotropen 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 Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Nur für chronische Herzinsuffizienz:

Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationsphase eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für alle Indikationen:

Die Behandlung mit Bisoprolol sollte – insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit – nicht abrupt beendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig angezeigt, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzkrankheit führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Bisoprolol Mylan 5 mg, 7,5 mg und 10 mg Filmtabletten:

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Vorsichtsmaßnahmen

Nur für Hypertonie und Angina pectoris:

Die Behandlung mit Bisoprolol muss bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina

pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht erfolgen.

Nur für chronische Herzinsuffizienz:

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

Derzeit liegen noch keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei herzinsuffizienten Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Leberfunktionsstörungen
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung
- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den vergangenen 3 Monaten.

Für alle Indikationen:

Bisoprolol darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen),
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Palpitationen, Schwitzen) können verschleiert werden.
- strengem Fasten,
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch 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 beta1-Selektivität können Anginaepisoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wenn Bisoprolol bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verabreicht wird.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich),
- Vollnarkosen.

Bei Patienten mit Psoriasis (auch in der Krankengeschichte) sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren gegeben werden.

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 wegen potentieller Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die zu Bradyarrhythmien, Verminderung von Reflex tachykardien und verminderter

reflektorischer Gegenregulation bei Blutverlust führen können, von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschließlich erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Die kombinierte Gabe von Bisoprolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, mit Klasse I Antiarrhythmika und mit zentral wirkenden Blutdrucksenkern ist generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Obwohl kardioselektive (beta1) Betablocker geringere Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betablocker, sollten diese, wie alle Betablocker, keinen Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung verabreicht werden, es sei denn, es liegen zwingende klinische Gründe dafür vor. Bei Vorliegen solcher Gründe kann Bisoprolol mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte die Behandlung mit Bisoprolol mit der kleinsten möglichen Dosis begonnen werden und der Patient sollte engmaschig auf neue auftretende Symptome (z. B. Dyspnoe, Leistungsfähigkeit erniedrigt, Husten) überwacht werden. 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 β_2 -Sympathomimetikums erforderlich werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung:

Nur für chronische Herzinsuffizienz:

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

Für alle Indikationen:

- Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität und der atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Gabe von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.
- Zentral wirksame Antihypertensiva (z. B. Clonidin, Methyl dopa, Moxonidin, Rilmenidin): Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer weiteren Verringerung des zentralen Sympathikotonus (und dadurch zu Reduktion von Herzschlagfolge und Auswurfvolumen und Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärken.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

Nur für Hypertonie und Angina pectoris:

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

Für alle Indikationen:

- Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Nifedipin, Amlodipin, Felodipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit.
- Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen bei Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.
- Parasympathomimetika: Kombinationstherapie kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit und das Risiko für Bradykardien verstärken.
- Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts. Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.
- Narkosemittel: Verminderung einer Reflex tachykardie und verstärktes Hypotonierisiko (siehe auch Abschnitt 4.4 für weitere Informationen zu Vollnarkosen).
- Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können den blutdrucksenkenden Effekt von Bisoprolol verringern.
- Beta-Sympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Dobutamin): 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 zu Blutdrucksteigerung und Verstärkung einer Claudicatio intermittens führen. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.
- Sympathomimetika: Kombinationstherapie mit Bisoprolol kann die Wirkung beider Substanzen verringern. Höhere Epinephrin-Dosen könnten zur Behandlung allergischer Reaktionen notwendig sein.
- Kombinationstherapie mit Antihypertensiva und anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potential (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phentiazine) können das Risiko einer Hypertonie verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

- Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- MAO-Hemmer (ausgenommen MAO-B-Hemmer): Steigerung der hypotensiven Wirkung der Betablocker sowie des Risikos für hypertensive Krisen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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 Wachstumsstörungen, zum Tod 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 β_1 -selektive Rezeptorblocker zu bevorzugen.

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

Es liegen keine Daten zum Übergang von Bisoprolol in die Muttermilch und zur Sicherheit bei Exposition des Säuglings vor. 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 hatte Bisoprolol in einer Studie keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf die Behandlung die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

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

Herzkrankungen:

Sehr häufig: Bradykardie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

Häufig: Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen; Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris); Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten; Hypotonie (vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz)

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: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem)
Sehr selten: Haarausfall; Betablocker können eine Schuppenflechte (Psoriasis) auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit*.
Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris).

Untersuchungen:

Selten: Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST)

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten und Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten:

Tartrazin kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten:

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Nur für Hypertonie und Angina pectoris:
*Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichter Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

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

Bei Überdosierung (z. B. Tagesdosen von 15 mg statt 7,5 mg) wurden AV-Block III. Grades, Bradykardie und Schwindelgefühl berichtet. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Betablockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Überdosierung von Bisoprolol vor. Es wurden bisher nur einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal 2000 mg) berichtet. 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 müssen diese Patienten bei Behandlungsbeginn schrittweise hochtitriert werden, entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2.

Maßnahmen

Generell sollte bei einer Überdosierung die Behandlung mit Bisoprolol beendet und mit einer unterstützenden und symptomatischen Behandlung begonnen werden.

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. Unter bestimmten Umständen 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 werden und eine Isoprenalin-Infusion oder einen passageren Herzschrittmacher erhalten.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, inotropen Substanzen, Vasodilatoren.

Bronchospasmen: Gabe von bronchialerweiternden Substanzen wie Isoprenalin,

β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

Begrenzte Daten lassen vermuten, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, selektiv, ATC-Code: C07AB07

Chronische Herzinsuffizienz:

Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein potenter 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 enzymatischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der β_2 -rezeptorvermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Klinische Wirksamkeit

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 < 35 %, echokardiographisch bestimmt). Die Gesamtsterblichkeit wurde von 17,3 % auf 11,8 % reduziert (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 entsprechend der NYHA-Klassifizierung. Zu Beginn der Bisoprolol-Therapie und während der Titrationsphase wurden Patienten aufgrund Bradykardie (0,53 %), Hypotonie (0,23 %) oder akuter Dekompensation (4,97 %) stationär aufgenommen.

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 Schlaganfall bzw. einen Schlaganfall 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, Betablockern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt worden waren. Nach einer initialen Phase mit Bisoprolol oder Enalapril über 6 Monate wurden die

Patienten über 6 bis 24 Monate mit der Kombination aus Bisoprolol und Enalapril behandelt.

In der initialen 6-monatigen Behandlung mit Bisoprolol gab es einen Trend hin zu einer häufigeren Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die Nicht-Unterlegenheit der initialen Bisoprolol-Therapie vs. der initialen Enalapril-Therapie konnte in der Per-Protokoll-Analyse nicht gezeigt werden. Trotzdem waren beide Strategien zur Einleitung der CHI-Behandlung mit einer ähnlichen Rate des primären kombinierten Endpunkts aus Tod und Krankenhauseinweisung am Ende der Studie assoziiert (Per-Protokoll-Kollektiv: 32,4 % bei initialer Bisoprolol-Therapie vs. 33,1 % bei initialer Enalapril-Therapie). Die Studie zeigt, dass Bisoprolol auch bei älteren Patienten mit leichter bis moderater chronischer Herzinsuffizienz angewendet werden kann.

Hypertonie und Angina pectoris:

Wirkmechanismus

Wirkmechanismus bei Angina pectoris: Bisoprolol unterdrückt die Antwort auf sympathoadrenerge Aktivierung durch die Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren. Dies verursacht eine Verlangsamung des Herzschlags und eine Verringerung der Kontraktilität und führt somit zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch.

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bisoprolol wird angewendet zur Behandlung von Hypertonie und Angina pectoris. Wie bei anderen β_1 -Rezeptorblockern, ist auch bei Bisoprolol der Wirkmechanismus bei Hypertonie ungeklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasmareninaktivität in bedeutendem Maße senkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bisoprolol wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit einem sehr geringen First-Pass-Effekt in der Leber führt dies zu einer hohen Bioverfügbarkeit von etwa 90 %.

Verteilung

Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30 %, das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg und die Gesamt-Clearance etwa 15 l/h.

Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma von 10–12 Stunden führt zu einer 24 Stunden anhaltenden Wirkung bei einmal täglicher Gabe.

Biotransformation

50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal eliminiert.

Elimination

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus ausgeschieden.

Die anderen 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Da Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich.

Andere spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit stabiler chronischer 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 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie andere Betablocker, hatte 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

Bisoprolol Mylan 1,25 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose

Bisoprolol Mylan 2,5 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose

Bisoprolol Mylan 3,75 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten: Tablette

Mikrokristalline Cellulose
Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Eisen (III)-oxid (E 172)
Croscarmellose-Natrium

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose
Eisen (III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 2 Jahre
HDPE-Flaschenpackungen: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.
HDPE-Flaschenpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit klarer, durchsichtiger PVC-Schicht und Aluminiumdeckfolie mit Beschichtung aus

Heißsieglack mit 30 (außer 1,25 mg), 50 (außer 1,25 mg und 2,5 mg), 90 und 100 Filmtabletten.

Faltschachteln mit weißen Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem, undurchsichtigem Polypropylen-(PP)-Deckel mit 100 Filmtabletten. Die Flaschen enthalten ein perforiertes HDPE-Behältnis mit Silikagel und Aktivkohle als Trockenmittel.

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bisoprolol Mylan 1,25 mg Filmtabletten: 79477.00.00
Bisoprolol Mylan 2,5 mg Filmtabletten: 79478.00.00
Bisoprolol Mylan 3,75 mg Filmtabletten: 79479.00.00
Bisoprolol Mylan 5 mg Filmtabletten: 79480.00.00
Bisoprolol Mylan 7,5 mg Filmtabletten: 79481.00.00
Bisoprolol Mylan 10 mg Filmtabletten: 79482.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 22. Oktober 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt