

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten  
Bisoprololhemifumarat 5 mg

Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten  
Bisoprololhemifumarat 10 mg

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

*Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten*  
1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat.

*Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten*  
1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololhemifumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

*Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten*  
Hellrosa, runde, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BSL5“.

*Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten*  
Gelbe bis orange, runde, bikonvexe Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe und einseitiger Prägung „BSL10“.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertonie
- Chronische stabile Angina pectoris.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Bisoprolol AL Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Behandlung mit Bisoprolol ist üblicherweise eine Langzeitbehandlung.

**Dosierung**

Die Dosierung ist individuell festzulegen. Es wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen. Bei manchen Patienten können 5 mg täglich ausreichen. Die übliche Dosis beträgt 1-mal täglich 10 mg. Die empfohlene Höchstdosis ist 20 mg pro Tag.

Die Filmtabletten sollten morgens unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) darf die Dosis von 10 mg 1-mal täglich nicht überschritten werden. Die Dosis kann eventuell in 2 Einzeldosen aufgeteilt werden.

Bisher vorliegende Daten deuten darauf hin, dass Bisoprolol nicht dialysierbar ist. Dialysepatienten benötigen daher nach der Dialyse keine Ergänzungs-dosis.

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird empfohlen, eine Tagesdosis von 10 mg Bisoprololhemifumarat nicht zu überschreiten.

Ältere Patienten

Normalerweise ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen.

Kinder unter 12 Jahren und Jugendliche

Auf Grund mangelnder Erfahrung mit Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen kann eine Anwendung nicht empfohlen werden.

Beenden der Behandlung

Die Behandlung darf – besonders bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung – nicht abrupt beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Dosierung sollte langsam reduziert werden, indem die Dosis wöchentlich halbiert wird.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine intravenöse Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- Kardiogener Schock
- Atrioventrikulärer Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (sick-sinus-syndrome)
- Sinuatrialer Block
- Symptomatische Bradykardie (weniger als 50 Schlägen/ Minute vor Behandlungsbeginn)
- Symptomatische Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- Schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- Metabolische Azidose
- Unbehandeltes Phäochromozytom (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Kombinationen mit Floctafenin und Sulproprid (siehe auch Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Andere Formulierungen Bisoprolol-haltiger Arzneimittel werden zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt. Der Einsatz von  $\beta$ -Blockern bei dieser Indikation erfordert eine sehr vorsichtige Vorgehensweise und es ist mit einer sehr sorgfältigen Titrationsphase zu beginnen. In dieser Phase sind sukzessive Steigerungen der Dosierung erforderlich, die mit Bisoprolol AL Filmtabletten nicht möglich sind. Bisoprolol AL Filmtabletten dürfen daher nicht zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Kombination mit Amiodaron wird in Anbetracht des Risikos von Störungen der Automatie des Herzens und von Erregungsleitungsstörungen (Unterdrückung kompensatorischer Sympathikusreaktionen) nicht empfohlen.

Bisoprolol AL ist in folgenden Fällen mit Vorsicht anzuwenden:

- Bei Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen):

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, ist gleichzeitig eine die Atemwege erweiternde Therapie durchzuführen.

Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten; daher ist die Dosis von  $\beta_2$ -Stimulanzien möglicherweise zu erhöhen.

Es wird empfohlen, einen Lungenfunktionstest durchzuführen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

- Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, muss der Anästhesist von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.
- Bei Diabetes mellitus mit großen Schwankungen der Blutzuckerwerte; Symptome der Hypoglykämie können maskiert werden. Während der Behandlung mit Bisoprolol sind die Blutzuckerwerte zu kontrollieren.
- Bei Hyperthyreose können adrenerge Symptome maskiert werden.
- Bei Patienten mit Erkrankungen der Leber.
- Bei strengem Fasten.
- Während einer Desensibilisierungstherapie. Genau wie andere  $\beta$ -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensibilität für Allergene als auch die Schwere anaphylaktischer Reaktionen steigern. Eine Behandlung mit Adrenalin zeigt nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- Bei Atrioventrikulärem Block I. Grades.
- Bei Prinzmetal-Angina:  $\beta$ -Blocker können die Anzahl und Dauer von Angina-pectoris-Anfällen bei Patienten mit Prinzmetal-Angina erhöhen.
- Bei peripheren Durchblutungsstörungen, wie Raynaud-Syndrom und Claudicatio intermittens: Es kann insbesondere zu Beginn der Behandlung zu einer Intensivierung der Beschwerden kommen.
- Bisoprolol sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die vor der Behandlung eine Bradykardie mit Herzfrequenz von 50–60 Schläge/ Minute haben.
- Bei Patienten mit Phäochromozytom (siehe auch Abschnitt 4.3) darf Bisoprolol erst nach  $\alpha$ -Rezeptor-Blockade angewendet werden.
- Bei vorbestehender oder bestehender Psoriasis: Bisoprolol darf nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Der Beginn der Behandlung mit Bisoprolol erfordert eine regelmäßige Überwachung, besonders bei der Behandlung älterer Patienten.

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt abgebrochen werden, außer es ist zwingend erforderlich. Wenn die Behandlung abrupt abgebrochen wird, besteht bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen das Risiko eines Myokardinfarkts und des plötzlichen Todes. Weitere Informationen: Siehe Abschnitt 4.2.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen**

**Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kontraindizierte Kombinationen

- Floctafenin: Floctafenin kann Hypotonie und Schock auslösen.  $\beta$ -Blocker können den kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen entgegenwirken.
- Sultoprid: Bisoprolol darf nicht gleichzeitig mit Sultoprid angewendet werden, da ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien besteht.

Nicht empfohlene Kombinationen

- Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Bepridil): Negative Beeinflussung der Kontraktilität, der atrioventrikulären Erregungsleitung und des Blutdrucks. Die intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.
- Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneimittel (z.B. Clonidin): Die Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verminderung der Herzschlagfolge und des Auswurfvolumens sowie zu Vasodilatation führen. Abruptes Absetzen kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ verstärken..
- Monoaminoxidasehemmer (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern): Verstärkte hypotensive Wirkung des  $\beta$ -Blockers, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise.

Mit Vorsicht anzuwendende Kombinationen

- Klasse I-Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid, Chinidin): Wirkung auf die atriale Erregungsleitungszeit kann verstärkt werden und die negativ inotrope Wirkung kann verstärkt werden (strenge klinische und EKG-Überwachung ist erforderlich).
- Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Wirkung auf die atriale Erregungsleitungszeit kann verstärkt werden.
- Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (z.B. Nifedipin): Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und ein erhöhtes Risiko für eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.
- Parasympathomimetika (einschließlich Tacrin und Galantamin): Die atrioventrikuläre Erregungsleitungszeit und das Risiko einer Bradykardie können erhöht werden.
- Topisch angewendete  $\beta$ -Blocker (einschließlich Augentropfen zur Glaukombehandlung) haben additive Wirkungen.
- Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung. Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren kann die Symptome einer Hypoglykämie verdecken.
- Anästhetika: Abschwächung einer Reflextachykardie und Steigerung eines Hypotonierisikos. Fortsetzung der  $\beta$ -Blockade verringert das Risiko von Arrhythmien während der Narkoseeinleitung und Intubation. Der Anästhesist ist davon in Kenntnis zu setzen, dass der Patient Bisoprolol erhält.

- Digitalisglykoside: Senkung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Erregungsleitungszeit.
- Ergotaminderivate: Exazerbation peripherer Durchblutungsstörungen.
- $\beta$ -Sympathomimetika: Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.
- Sympathomimetika, die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren aktivieren: Die Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen.
- Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.
- Höhere Epinephrin-Dosen können zur Behandlung allergischer Reaktionen erforderlich sein.
- Trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine sowie andere antihypertensiv wirkende Arzneimittel: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.
- Baclofen: Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.
- Jodhaltige Kontrastmittel:  $\beta$ -Blocker können den kompensatorischen, kardiovaskulären Reaktionen bei durch jodhaltige Kontrastmittel ausgelöster Hypotonie oder Schock entgegenwirken.
- NSAR: Verringerung der antihypertensiven Wirkung (Inhibition von vasodilatierenden Prostaglandinen durch NSAR und Wasser- und Natriumretention durch NSAR vom Pyrazolontyp).

Weitere, zu berücksichtigende Kombinationen

- Mefloquin: Erhöhtes Risiko einer Bradykardie.
- Kortikosteroide: Verringerung der antihypertensiven Wirkung durch Wasser- und Natriumretention.
- Rifampicin: Infolge der Induktion von arzneimittelmetabolisierenden Leberenzymen ist eine geringe Reduktion der Halbwertszeit von Bisoprolol möglich. Normalerweise ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Bisoprolol hat pharmakologische Eigenschaften, die sich schädlich auf die Schwangerschaft und/oder auf den Feten/das Neugeborene auswirken können. Im Allgemeinen reduzieren  $\beta$ -Adrenozeptor blockierende Arzneimittel die Plazentadurchblutung, was mit Wachstumsstörungen, intrauterinem Tod, Abort oder Frühgeburt einhergehen kann. Nebenwirkungen (u.a. Hypoglykämie, Bradykardie) können beim Feten und Neugeborenen auftreten. Wenn eine Behandlung mit  $\beta$ -Adrenozeptor blockierenden Arzneimitteln erforderlich ist, sind  $\beta$ -Adrenorezeptor blockierende Arzneimittel zu bevorzugen.

Bisoprolol ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn eine Behandlung unbedingt notwendig ist. Wenn die Behandlung mit Bisoprolol für erforderlich gehalten wird, sind der uteroplazentare Blutfluss und das Wachstum des Feten zu überwachen.

Bei schädlichen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf den Feten ist eine alternative Behandlung zu erwägen. Das Neugeborene muss sehr sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie können im Allgemeinen in den ersten 3 Tagen erwartet werden.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Bisoprolol nicht zu stillen.

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

Da die Reaktionen auf das Arzneimittel individuell unterschiedlich sein können, kann die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen, und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, eingeschränkt sein. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung, bei Änderung der Dosierung, bei Arzneimittelwechsel und im Zusammenwirken mit Alkohol beachtet 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).

Die angegebenen Nebenwirkungen sind im Allgemeinen den pharmakologischen Eigenschaften von  $\beta$ -Blockern zuzuschreiben.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depression. Selten: Alpträume, Halluzinationen.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Schwindelgefühl\*, Kopfschmerzen\*, Müdigkeit, Vertigo. Selten: Synkope.

**Augenerkrankungen**

Selten: Verringerter Tränenfluss. Sehr selten: Konjunktivitis.

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Selten: Hörstörungen.

**Herzkrankungen**

Gelegentlich: Störungen in der AV-Stimulierung (verzögerte AV-Erregungsleitung oder Verschlechterung eines bestehenden AV-Blocks), Bradykardie, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

**Gefäßerkrankungen**

Häufig: Kältegefühl oder Taubheitsgefühl an den Extremitäten, Raynaud-Syndrom, Verschlimmerung einer bereits bestehenden Claudicatio intermittens, Hypotonie. Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie.

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

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma bronchiale oder obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Vorgesichte. Selten: Allergische Rhinitis.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominale Schmerzen und Verstopfung.

**Leber- und Gallenerkrankungen**  
Selten: Hepatitis.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Hypersensitivitätsreaktionen (Juckreiz, Flush, Hautausschlag).  
Sehr selten:  $\beta$ -Rezeptorblocker können Psoriasis hervorrufen oder verschlechtern oder psoriasisartigen Hautausschlag induzieren, Alopezie.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Muskelschwäche und -krämpfe, Arthropathie.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Selten: Potenzstörungen.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Fatigue\*.

Gelegentlich: Asthenie.

**Untersuchungen**

Selten: Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST), Anstieg der Triglyzeride, Hypoglykämie; Auftreten von antinukleären Antikörpern mit außergewöhnlichen klinischen Symptomen wie Lupus-Syndrom, die nach Beendigung der Behandlung verschwinden.

\* Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind gewöhnlich leichter Art und verschwinden oft innerhalb von 1–2 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die häufigsten Symptome bei einer Überdosierung Bisoprolol sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz, Reizeleitungsstörungen und Hypoglykämie. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung. Dabei sollte beachtet werden, dass Patienten mit Herzinsuffizienz möglicherweise sehr empfindlich reagieren können.

Therapie einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung mit Bisoprolol abbrechen und es sind unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Die Resorption von Bisoprolol im Ma-

gen-Darm-Trakt ist zu verhindern; Magenspülung oder die Gabe von Adsorbentien (z.B. Aktivkohle) und einem Laxans (z.B. Natriumsulfat) können angewendet werden. Die Atmung ist zu überwachen und falls notwendig ist künstlich zu beatmen. Bronchospasmen ist mit einer bronchialerweiternden Therapie wie Isoprenalin oder  $\beta_2$ -Sympathomimetika entgegenzuwirken. Kardiovaskuläre Komplikationen sind symptomatisch zu behandeln: Bei atrioventrikulärem Block (II. oder III. Grades) ist der Patient sorgfältig zu überwachen und mit Isoprenalininfusion zu behandeln oder ein transvenöser Herzschrittmacher ist einzusetzen. Bradykardie ist mit intravenöser Gabe von Atropin (oder N-Methyl-Atropin) zu behandeln. Blutdruckabfall oder Schock ist mit Plasmaersatzstoffen und gefäßverengenden Arzneimitteln zu behandeln. Hypoglykämie kann durch intravenöse Gabe von Glucose behandelt werden.

Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen darauf schließen, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakodynamische Gruppe: Selektive  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker  
ATC-Code: C07AB07

#### Wirkungsmechanismus

Bisoprolol ist ein potenter, hochselektiver  $\beta_1$ -Adrenozeptor blockierender Wirkstoff ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Wie bei anderen  $\beta$ -Rezeptorenblockern ist der Wirkmechanismus bei Hypertonie unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol die Plasma-Renin-Aktivität deutlich unterdrückt.

Bei Patienten mit Angina pectoris verringert die Blockade der  $\beta$ -Rezeptoren die Herz-tätigkeit und reduziert auf diese Weise den Sauerstoffbedarf.

Bisoprolol besitzt ähnliche lokalanästhetische Eigenschaften wie Propranolol.

Bisoprolol hat eine geringe Affinität zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur der Bronchien und Gefäße und zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren der Stoffwechselregulation.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol wird nahezu vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr geringen First-Pass-Effekt in der Leber bewirkt dies eine hohe Bioverfügbarkeit von etwa 90%. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%. Das Verteilungsvolumen ist 3,5 l/kg. Die Clearance beträgt etwa 15 l/h.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit (10–12 Stunden) ermöglicht eine wirksame Behandlung über 24 Stunden bei einmal täglicher Einnahme.

Bisoprolol wird vom Körper auf zwei verschiedenen Wegen ausgeschieden, 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, die dann über die Nieren ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50% werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Da die Eliminierung in den Nieren und der Leber im gleichen Umfang stattfindet, ist bei Patienten mit

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Kinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III) liegen die Plasmawerte von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit ist im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert. Die maximale Plasmakonzentration im *steady state* beträgt  $64 \pm 21$  ng/ml bei einer täglichen Dosis von 10 mg und die Halbwertszeit beträgt  $17 \pm 5$  Stunden.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie andere  $\beta$ -Blocker ist Bisoprolol in hohen Dosen maternaltoxisch (verringerte Nahrungsaufnahme und verringertes Körpergewicht) und embryo-/fetotoxisch (erhöhtes Vorkommen von Resorptionen, verringertes Geburtsgewicht des Neugeborenen, verzögerte körperliche Entwicklung). Bisoprolol ist aber nicht teratogen.

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (aus Mais).

Filmüberzug:

Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

*Bisoprolol AL 5 mg Filmtabletten*

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

*Bisoprolol AL 10 mg Filmtabletten*

Originalpackung mit 50 und 100 Filmtabletten

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
E-Mail: [info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

**8. Zulassungsnummern**

58529.00.00  
58529.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

21. Juni 2004/26. August 2008

**10. Stand der Information**

März 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin