

Herr/Frau  
Firma  
Optional Abteilung oder z.H  
Adresse  
PLZ Ort

**Datum:** 11. Dezember 2008  
**Kontakt:** Mag. Katharina Weber  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 - 36252, Dw. Fax - 36207  
**E-Mail:** katharina.weber@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-081211-9783A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff: Bisoprolol – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projektes kommt es zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Bisoprolol** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

**Fachinformation**

**4.3. Gegenanzeigen**

Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert.
- kardiogenem Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialem Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung
- Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
- metabolischer Azidose

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

Die Bisoprolol-Therapie sollte ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, insbesondere bei Patienten mit Angina pectoris, da es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann.



Bisoprolol darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- bei Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung der indizierten Hypertonie und Angina pectoris
- Bronchospasmen
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch andere  $\beta$ -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen verstärken. Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)

Bei Patienten die eine Vollnarkose bekommen, reduziert die  $\beta$ -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose, der Intubation und der postoperativen Zeit. Gegenwärtig wird empfohlen eine  $\beta$ -Blockade perioperativ aufrecht zu halten.

Der Anästhesist muss über eine  $\beta$ -Blockade informiert sein, da mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Abschwächung der Reflextachykardie und verminderte Kompensationsreflexe bei Blutverlusten führen können. Falls es notwendig sein sollte die  $\beta$ -Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, soll dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen.

Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums erforderlich machen.

Bei Patienten mit einer Psoriasis, auch in der Anamnese, soll die Verordnung von  $\beta$ -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 verabreicht werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

#### **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  $\beta$ -Blocker-Therapie erhalten, kann zu einer schweren Hypotonie und einem AV Block führen.
- **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 Sympatikonus verschlechtern (Reduzierung der Herzfrequenz und Herzminutenvolumen, Vasodilatation). Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor dem Einstellen der  $\beta$ -Blocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ erhöhen.

#### **Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:**

- **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.
- **Calciumantagonisten des Dihydropyridin Typ 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.
- **Parasympathikomimetika:** Eine gleichzeitige Anwendung kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.
- **Topische Betablocker** (z.B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können den systemischen Effekt von Bisoprolol verstärken.
- **Insulin und orale Antidiabetika:** Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.
- **Narkosemittel:** Abschwächung der Reflertachykardie und erhöhtes Risiko einer Hypotonie (weitere Information zu Vollnarkose siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
- **Digitalisglykoside:** Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.
- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):** NSAR können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol reduzieren.
- **$\beta$ -Sympathomimetika** (z.B. Isoprenalin, Dobutamin): Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.
- **Sympathomimetika welche  $\beta$ - und  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren erregen** (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): In Kombination mit Bisoprolol können die  $\alpha$ -Rezeptor vermittelten vasokonstriktorisches Effekte dieser Wirkstoffe demaskiert werden und infolge zu Blutdrucksteigerung und verstärkter Claudicatio intermittens führen. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiver  $\beta$ -Blocker auf.
- **Antihypertensiva:** Eine gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln, die ein Blutdruck vermindertes Potential haben (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

#### **Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten:**

- **bei Mefloquin** besteht ein erhöhtes Risiko für Bradykardien.
- **bei Monoaminoxidase-Hemmer** (außer MAO-B Hemmer) kommt es zu einem erhöhten hypotensiven Effekt der Betablocker, aber auch zu einem gesteigerten Risiko der hypertensiven Krise.

#### **4.6. Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich negativ auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken. Im Allgemeinen vermindern  $\beta$ -Blocker die Plazentaperfusion, wodurch es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, bis hin zum Tod des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen kann. 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  $\beta_1$ -selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Ungeborenen kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fetus sollten Therapiealternativen erwogen werden. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie treten in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage auf.

#### Stillzeit

Ob Bisoprolol in die Muttermilch 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**

In einer Studie mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit. Trotzdem kann aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung von Bisoprolol und der individuell unterschiedlich auftretenden 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**

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

häufig (> 1/100, < 1/10); gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); selten (> 1/10000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10000).

#### Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Triglyzeride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

#### Herzerkrankungen:

Gelegentlich: AV-Erregungsstörungen, Verschlechterung schon bestehender Herzinsuffizienz, Bradykardie

#### 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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Selten: allergische Rhinitis

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktion (Jucken, Flush, Exanthem)  
Sehr selten: Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen. Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten  
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Müdigkeit\*  
Gelegentlich: Asthenie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Potenzstörungen

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen  
Selten: Alpträume, Halluzinationen

\* Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind leichter Art und verschwinden in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Behandlungsbeginn.

#### **4.9. Überdosierung**

##### **Symptome einer Überdosierung**

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines  $\beta$ -Blockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie.  
Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung.

##### **Therapie bei Überdosierung**

Bei einer Überdosierung sollte 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  $\beta$ -Blocker, sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

**Bradykardie:** Intravenöse Gabe von Atropin 0,5 – 2,0 mg i.v. oder Orciprenalin 0,5 – 1 mg langsam i.v. bis zum Wirkungseintritt. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann ein 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 und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden. Falls angebracht sollte ein Herzschrittmacher gelegt werden.

**Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz:** Intravenöse Gabe von Diuretika, positiv inotropen Medikamenten sowie Vasodilatoren.

**Bronchospasmen:** Bronchialerweiternde Medikamente wie z.B. Isoprenalin,  $\beta_2$ -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin.

**Hypoglykämie:** Intravenöse Gabe von Glucose.