

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Concor 1,25 mg - Filmtabletten
Concor 2,5 mg - Filmtabletten
Concor 5 mg - Filmtabletten
Concor 10 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Concor 1,25 mg – 1 Filmtablette enthält 1,25 mg Bisoprolol Fumarat
Concor 2,5 mg – 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprolol Fumarat
Concor 5 mg – 1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol Fumarat
Concor 10 mg – 1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Fumarat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Concor 1,25 mg: weiße, runde Filmtabletten

Concor 2,5 mg: weiße, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille. Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Concor 5 mg: weißgelbe, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille. Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Concor 10 mg: hellorange, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille. Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Für Concor 1,25 mg – Filmtabletten, Concor 2,5 mg – Filmtabletten, Concor 5 mg – Filmtabletten und Concor 10 mg – Filmtabletten

Behandlung von stabiler chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

Für Concor 5 mg – Filmtabletten und Concor 10 mg – Filmtabletten

Behandlung von Hypertonie

Behandlung von stabiler chronischer Angina pectoris

Concor wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Behandlung von Hypertonie und stabiler chronischer Angina pectoris

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit 5 mg einmal täglich zu beginnen. Die übliche Dosis beträgt 10 mg einmal täglich bei einer empfohlenen Höchstdosis von 20 mg pro Tag.

Behandlung von stabiler chronischer Herzinsuffizienz

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz besteht aus einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern), einem Beta-Blocker, Diuretika sowie falls angebracht mit Herzglykosiden.

Der Patient sollte stabil sein (ohne akute Insuffizienz), wenn die Behandlung mit Bisoprolol begonnen wird.

Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

Während und nach der Titrationsphase kann eine vorübergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie auftreten.

Titrationphase

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

Die Behandlung mit Bisoprolol ist durch eine schrittweise Titrationssteigerung entsprechend folgendem Schema zu beginnen:

- 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 Erhaltungstherapie.

Die maximale 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 innerhalb des ersten Tages nach Therapiebeginn auftreten.

Dosisanpassung

Wenn die höchste empfohlene Dosis nicht gut vertragen wird, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis erwogen werden.

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie wird eine erneute Prüfung der Dosierung der Begleitmedikation empfohlen. Möglicherweise ist auch eine vorübergehende Reduzierung der Dosis von Bisoprolol erforderlich oder ein Absetzen zu erwägen.

Wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat, sollte in jedem Fall eine Wiederaufnahme der Behandlung und/oder Erhöhung der Dosis von Bisoprolol in Betracht gezogen werden.

Falls ein Abbruch der Behandlung erwogen wird, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, da ein abruptes Absetzen zu einer akuten Verschlechterung des Zustands des Patienten führen kann.

Die Behandlung einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Concor bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen, daher kann eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Hypertonie oder stabiler chronischer Angina pectoris und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min) oder schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Tagesdosis von 10 mg nicht überschritten werden.

Es liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vor. Die Dosistitration sollte daher bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Bei älteren Patienten mit Hypertonie oder stabiler chronischer Angina pectoris wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis einzuleiten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollten morgens unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Concor kann nüchtern oder zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3. Gegenanzeigen

Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol 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 Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.)
- metabolischer Azidose

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Chronische Herzinsuffizienz:

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

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

Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit folgenden Begleiterkrankungen/-umständen vor:

- insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I)
- schwere Nierenfunktionsstörungen

- schwere Leberfunktionsstörungen
- restriktive Kardiomyopathie
- kongenitale Herzerkrankung
- hämodynamisch signifikante organische Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate

Alle Indikationen:

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

Bisoprolol darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit Hypertonie oder **stabiler chronischer** Angina pectoris mit Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung
- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können, sollten sie, wie alle Beta-Blocker, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen, kann Concor mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen sollte 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, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegwiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher gegebenenfalls eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.
Concor ist bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Hyposensibilisierungstherapie
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 Verabreichung von Bisoprolol können, trotz der hohen beta-1 Selektivität, Angina Anfälle bei Patienten mit Prinzmetal-Angina nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit
Eine Verstärkung der Beschwerden kann insbesondere bei Therapiebeginn auftreten.
- Allgemeinanästhesie
Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduziert die β -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose und der Intubation sowie in der postoperativen Phase. 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 vermindertem Reflexmechanismus zur Kompensation von Blutverlusten führen können. Falls es als notwendig erachtet wird, die Beta-Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, sollte 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sollten Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Die Anwendung von Concor kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Chronische Herzinsuffizienz:

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.

Alle Indikationen:

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und im geringeren Ausmaß 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 schwerer Hypotonie und AV Block führen.

Zentral wirksame Antihypertensiva wie Clonidin und andere (z.B. Methyldopa, Moxonodin, Rilmenidin): Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann durch eine Erniedrigung des zentralen Sympathikotonus zu einer Reduzierung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens und zu einer Vasodilatation führen. Ein abruptes Absetzen, insbesondere vor dem Einstellen der Beta-Blocker-Therapie, kann das Risiko einer „Rebound Hypertonie“ erhöhen.

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht

Hypertonie oder Angina pectoris:

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.

Alle Indikationen:

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin Typ (z.B. Felodipin, Amlodipin): Eine gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer 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: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der β -

Adrenozeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Risiko einer Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Abnahme der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID): NSAIDs können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol abschwächen.

Beta-Sympathomimetika (z.B. Dobutamin): Eine Kombination mit Bisoprolol kann zu einer Wirkungsabschwächung beider Substanzen führen.

Sympathomimetika mit alpha- und beta-mimetischer Wirkung (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): Die Kombination mit Bisoprolol kann zu Blutdrucksteigerung und verstärkter Claudicatio intermittens führen. Diese Wechselwirkungen treten wahrscheinlicher bei nicht selektiven β -Blockern auf.

Antihypertensiva: Eine gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln mit blutdrucksenkender Wirkung (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardie

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B Hemmer): erhöhte blutdrucksenkende Wirkung der Betablocker, aber auch gesteigertes Risiko einer hypertensiven Krise.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol darf in der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

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, zum Tod des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen kann. Unerwünschte Wirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen auftreten. Ist eine Behandlung mit einem Betablocker erforderlich, sind β_1 -selektive Betablocker zu bevorzugen.

Wird eine Therapie mit Bisoprolol als notwendig erachtet, 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 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

Aufgrund der individuell unterschiedlich auftretenden Reaktionen auf das Arzneimittel kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte

besonders zu Beginn der Behandlung, bei Dosisänderungen und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($> 1/1.000$ 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 (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz)

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

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris), Bradykardie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten; Hypotonie, vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktion (Juckreiz, Flush, Exanthem und Angioödem)

Sehr selten: Alopezie, Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Asthenie (bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz), Müdigkeit*

Gelegentlich: Asthenie (bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris)

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Triglyzeride, Erhöhung der Leberenzyme (GOT/AST, GPT/ALT)

* Hypertonie und Angina pectoris: Diese Symptome treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind **üblicherweise** leichter Art und verschwinden in der Regel 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 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 einer Überdosierung

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines Beta-Blockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie.

Die Empfindlichkeit gegenüber einer hohen Einzeldosis Bisoprolol zeigt eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz sind möglicherweise sehr empfindlich.

Therapie bei Überdosierung

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt und mit einer unterstützenden 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. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig eine positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann ein Herzschrittmacher notwendig sein.

Hypotonie: Intravenöse Gabe von Flüssigkeit und Vasopressoren. Auch die Gabe von Glucagon i.v. kann sinnvoll sein.

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und mit einer Infusion eines Beta₁-Sympathomimetikums oder einem temporären Herzschrittmacher behandelt werden.

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

Bronchospasmen: Gabe von Bronchodilatoren , β_2 -Sympathomimetika.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betablocker, 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 Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Chronische Herzinsuffizienz:

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 (Auswurf fraktion $\leq 35\%$, 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 Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ 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 CHF-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.

Hypertonie oder Angina Pectoris:

Wie auch bei anderen Beta-1-Blockern ist der antihypertensive Wirkmechanismus unklar. Unter anderem wird die Abnahme der Plasminogenaktivität als möglicher Wirkungsmechanismus diskutiert.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt rund 30% und das Verteilungsvolumen 3,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über zwei Clearance-Wege aus dem Organismus ausgeschieden. 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert.

Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von 10 – 12 Stunden resultiert in einer Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Da die Ausscheidung zu gleichen Teilen über die Leber und die Nieren erfolgt, ist im Allgemeinen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol 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 betragen die maximalen Plasmakonzentration bei täglicher Gabe von 10mg 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, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie auch andere Beta-Blocker verursachte Bisoprolol in hohen Dosen maternale (verminderte Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht) und Embryo-/Fetotoxizität (erhöhtes Auftreten von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), war aber nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Concor 1,25 mg

Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat.

Tablettenüberzug: Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose.

Concor 2,5 mg

Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat.

Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose.

Concor 5mg

Tablettenkern: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei,

Tablettenüberzug: Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172).

Concor 10 mg

Tablettenkern: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei,

Tablettenüberzug: Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172), Eisenoxidrot (E172).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Concor 1,25 mg und 2,5 mg

3 Jahre

Concor 5 mg und 10 mg

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Concor 1,25 mg und 2,5 mg

Nicht über 25°C lagern.

Concor 5 mg und 10 mg

Nicht über 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: glasklares Hart-PVC mit Heißsiegelack an Aluminiumfolie verschweißt.

Verfügbare Packungsgrößen

Concor 1,25 mg und 2,5 mg

20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

Concor 5 mg und 10 mg

20 und 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Gesellschaft mbH, Rechte Wienzeile 225 / Tür 501, 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Concor 1,25 mg – Filmtabletten: 138509
Concor 2,5 mg – Filmtabletten: 138510
Concor 5 mg – Filmtabletten: 1-18587
Concor 10 mg - Filmtabletten: 1-18586

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
Concor 1,25 mg und 2,5 mg: 09.10.2018
Concor 5 mg und 10 mg: 14.2.1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Concor 1,25 mg und 2,5 mg: 17.01.2024
Concor 5 mg und 10 mg: 01.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept und apothekenpflichtig