

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Concor plus 5 mg/12,5 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind hellrosa, herzförmig mit Bruchrille. Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit β -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 x täglich 1 Filmtablette am Morgen. Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Dosis auf 1 x täglich 2 Filmtabletten am Morgen erhöht werden.

Eine individuelle Dosistitration der einzelnen Komponenten wird empfohlen. Falls klinisch angebracht, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol sollte langsam ausschleichend beendet werden (mit Dosisreduzierung über 7-10 Tage), da ein abruptes Absetzen zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Patientenzustandes, besonders bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, führen kann.

Die Therapie mit Concor plus darf nicht abrupt abgesetzt, sondern muss grundsätzlich langsam ausschleichend über mehrere Tage beendet werden (Rebound-Effekt).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Bei leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist die Elimination der HCTZ-Komponente von Concor plus vermindert.

Bei Patienten mit schwerer Nieren- (Kreatinin-Clearance $<30\text{ml/min}$ und Serumkreatinin $>1,8\text{ mg/100ml}$) und Leberinsuffizienz darf Concor plus nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen mit Concor plus bei Kindern und Jugendlichen. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut zum Frühstück oder nüchtern mit Flüssigkeit einzunehmen.

Die Behandlung ist allgemein eine Langzeittherapie.

4.3 Gegenanzeigen

- bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Thiazide und Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogener Schock
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinuatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90mm Hg)
- schweres Asthma bronchiale
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom
- unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- therapieresistenter Kaliummangel
- schwere Hyponatriämie
- Hyperkalzämie
- schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min)
- akute Glomerulonephritis
- schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum
- metabolische Azidose
- Gicht
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Therapie mit Concor plus darf nicht abrupt abgesetzt, sondern muss grundsätzlich langsam ausschleichend über mehrere Tage beendet werden (Rebound-Effekt). Dies ist besonders bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit zu beachten, da es zu einer akuten Verschlechterung des Patientenzustandes kommen kann.

Concor plus darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung (siehe Abschnitt 4.3)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- 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.
- schwerer Koronar- und Zerebralsklerose
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Verstärkung der Beschwerden insbesondere bei Therapiebeginn möglich)
- Hypovolämie
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.3)

Akute Atemwegtoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegtoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Concor plus abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Wie auch andere β -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Dies muss auch bei einer Desensibilisierungstherapie beachtet werden. Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.

Bei Patienten mit einer Psoriasis, auch in der Anamnese, soll die Verordnung von β -Blockern (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

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

Bei Patienten die eine Vollnarkose bekommen, reduziert die β -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose und der Intubation, und der postoperativen Zeit. 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 verminderten Kompensationsreflexen bei Blutverlusten, führen können. Falls es notwendig ist, die β -Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, sollte dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein. (siehe Abschnitt 4.5)

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 plus 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 eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.
Concor plus ist bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Photosensitive Reaktionen können gemeinsam mit Thiazid-Diuretika auftreten. Falls photosensitive Reaktionen auftreten, wird empfohlen, die dem Sonnenlicht oder künstlichen UV-Licht ausgesetzten Bereiche zu schützen. In schweren Fällen wird es angezeigt sein die Behandlung abzusetzen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Langzeitbehandlungen mit Hydrochlorothiazid können zu Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen speziell zu Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochloridämie sowie zu Hypokalzämie führen. Hypokaliämie begünstigt die Entwicklung starker Arrhythmien gelegentlich auch Torsade-de-pointes-Tachykardie, welche tödlich sein kann.

Während einer Langzeittherapie mit Concor plus sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium, Natrium, Kalzium), Kreatinin, Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin sowie Triglyceride), Harnsäure wie auch der Blutzucker regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Hyperurikämie wird das Risiko einen Gichtschub zu erleiden erhöht.

Eine metabolische Alkalose kann sich durch den gestörten Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt verschlimmern.

Fälle von akuter Cholezystitis sind bei Patienten mit Cholelithiasis berichtet worden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom: Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten transienten Myopie und einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome dafür sind eine plötzlich auftretende verringerte Sehschärfe oder okuläre Schmerzen, die üblicherweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach der erstmaligen Gabe des Medikaments beginnen. Ein unbehandeltes, akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust der Sehkraft führen. Die primäre Behandlung ist das Absetzen von Hydrochlorothiazid, sobald als möglich. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung möge in Betracht gezogen werden, sollte der intraokuläre Druck unkontrolliert bleiben. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können bereits aufgetretene Sulfonamid- oder Penicillin Allergien sein.

Während der Behandlung mit Concor plus ist auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme zu achten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit:

Lithium:

Concor plus kann die kardiotoxischen und neurotoxischen Effekte von Lithium durch dessen reduzierte Ausscheidung verstärken.

Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, und der atrio-ventrikulären Erregungsleitung. Eine intravenöse Verabreichung von Verapamil bei Patienten, die eine β -Blocker-Therapie erhalten, kann zu einer schweren Hypotonie und einem AV Block führen.

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

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

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.

Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva oder Arzneimitteln mit blutdruckminderndem Effekt (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine): kann das Risiko eines Blutdruckabfalls begünstigen.

ACE-Inhibitoren (z.B. Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Antagonisten:

Es besteht ein Risiko eines signifikanten Blutdruckabfalls und/oder akuter Nierenfunktionsstörung während des Beginns einer ACE-Inhibitor (oder Angiotensin-II-Antagonisten)-Therapie bei Patienten mit bereits bestehender Natriumverminderung (vorzugsweise bei Patienten mit renaler Arteriostenose). Falls eine vorausgehende diuretische Therapie eine Natriumverminderung verursacht hat sollte entweder diese Therapie vor der ACE-Inhibitor (oder Angiotensin-II-Antagonisten)-Therapie eingestellt werden oder aber die ACE (oder Angiotensin-II-Antagonisten)-Inhibitortherapie mit geringer Dosis eingeleitet werden.

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.

Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Mögliche Verstärkung der Wirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit.

Bestimmte Antiarrhythmika, die eine Torsade-de-pointes-Tachykardie auslösen können (Klasse IA z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid und Klasse III z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid): Hypokaliämie begünstigt das Auftreten einer Torsade-de-pointes-Tachykardie.

Nicht zur Klasse der Antiarrhythmika gehörende Substanzen, welche eine Torsade-de-pointes-Tachykardie auslösen können (z.B. Astemizole, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin): Hypokaliämie begünstigt das Auftreten einer Torsade-de-pointes-Tachykardie.

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 β -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

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

Digitalisglykoside: Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit. Falls sich eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie während der Behandlung mit Concor plus entwickelt, kann das Myokard erhöhte Sensitivität zu herzwirksamen Glykosiden aufweisen, das wiederum zu einem verstärkten Effekt sowie zu Nebenwirkungen dieser Glykoside führen kann.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol reduzieren. Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die unter Concor plus eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe von NSAR's eine akute renale Fehlfunktion auslösen.

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

Sympathomimetika welche β - und α -adrenerge Rezeptoren erregen (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): In Kombination mit Bisoprolol können die α -Rezeptor vermittelten vasokonstriktischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskiert werden und infolge zu Blutdrucksteigerung und Verstärkung einer Claudicatio intermittens führen. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiven β -Blockern auf.

Kaliumzehrende Arzneimittel (z.B. Corticosteroide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Furosemide oder Laxativa): Kombinationstherapie mündet in erhöhtem Kaliumverlust.

Methyldopa: Hämolyse, zurückzuführen auf die Bildung von Hydrochlorthiazid-Antikörpern, wurde in einzelnen Fällen beschrieben.

Der Effekt von harnsäuresenkenden Arzneimitteln wird durch die gemeinsame Gabe von Concor plus abgeschwächt. Bei gleichzeitiger Anwendung von **Allopurinol** und Thiazid-Diuretika sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz, beschrieben worden.

Cholestyramin, Colestipol: reduziert die Absorption der Hydrochlorothiazidkomponente von Concor plus.

Die Wirkung von **Antikoagulantien** kann abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten:

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien.

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B Hemmer): erhöhter hypotensiver Effekt der Betablocker, aber auch gesteigertes Risiko der hypertensiven Krise.

Corticosteroide: reduzieren den antihypertensiven Effekt (corticosteroid-induzierter Wasser- und Natriumstau).

Ergotamin-Derivate: Die vasospastische Wirkung kann verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe **photosensibilisierender Arzneimittel** kann zu erhöhter Lichtempfindlichkeit führen.

Rifampicin: Gleichzeitig gegebene Arzneimittel (z.B. Rifampicin), die zu einer Induktion arzneimittel-abbauender Enzyme führen, können die Halbwertszeit von Concor plus geringfügig verkürzen. Eine Dosisanpassung von Concor plus ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

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 β -Blocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu intrauterinen Wachstumsstörungen, zum Tod des Feten, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. 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 β_1 -selektive Betablocker zu bevorzugen.

Diuretika können die fetoplazentale Ischämie erhöhen, mit begleitendem Risiko einer fetalen Hypotrophie.

Hydrochlororthiazid steht im Verdacht beim Neugeborenen eine Thrombozytopenie hervorzurufen.

Die Anwendung von Concor plus während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Concor plus darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Hydrochlorothiazid kann die Milchproduktion unterdrücken.

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

Concor plus hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gezielte Untersuchungen haben ergeben, dass eine direkte Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens durch Concor plus nicht zu befürchten ist. Jedoch kann wegen der blutdrucksenkenden Wirkung von Concor plus durch individuell auftretende

unterschiedliche Reaktionen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hyperglykämie, Hyperurikämie (kann bei entsprechend veranlagten Patienten zu Gichtanfällen führen), Störungen der Flüssigkeits- und Elektrolytbalance (v.a. Hypokaliämie und Hyponatriämie sowie Hypomagnesiämie und Hypochlorämie oder Hyperkalzämie)

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

Sehr selten: Metabolische Alkalose

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Depressionen, Schlafstörungen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz*, Schwindel*

Augenerkrankungen:

Selten: verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Sehstörungen

Sehr selten: Konjunktivitis

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akute transiente Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Hörstörungen

Herzerkrankungen:

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

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Vaskulitis

Selten: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Selten: allergische Rhinitis

Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: interstitielle Lungenerkrankungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Gelegentlich: Abdominalbeschwerden, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Hepatitis, Ikterus, akute Cholezystitis (insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktion (Pruritus, Flush, Exanthem und Angioödem, Photodermatitis, Purpura, Urtikaria)

Sehr selten: Haarausfall, Lupus erythematoses, Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthenen führen.

Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelschwäche und -krämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: akute interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Selten: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Müdigkeit*

Gelegentlich: Asthenie

Sehr selten: Brustschmerzen

Untersuchungen:

Häufig: Erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte, Glukosurie

Gelegentlich: Erhöhte Amylasewerte, reversibler Anstieg des Serumkreatininpiegels sowie des Harnstoffs

Selten: Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT)

*Diese Symptome treten vorwiegend am Beginn der Behandlung mit Concor plus auf. Normalerweise sind diese sehr mild und verschwinden meist innerhalb von 1-2 Wochen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

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 sind:

Die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines β -Blockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder koronarer Herzkrankheit berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt.

Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung wobei Patienten mit Herzfehlern möglicherweise sehr sensitiv reagieren.

Das klinische Bild einer akuten oder chronischen Hydrochlorothiazidüberdosierung ist charakterisiert durch umfangreichen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. Die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung sind Schwindel, Brechreiz, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Hypotonie, Hypokaliämie.

Behandlung:

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Concor plus 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. In welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden kann ist nicht bekannt.

Nach 4- bis 5stündiger Dialyse sind im Dialysat ca. 5 % unverändertes Bisoprolol enthalten.

Die Symptome können durch Verabreichung von Atropin 0,5 - 2,0 mg i.v. oder Orciprenalin 0,5 - 1 mg, langsam i.v. bis zum Wirkungseintritt appliziert, behandelt werden. Gegebenenfalls kann ein Herzschrittmacher notwendig sein.

Auch Glukagon kann in einer Dosierung von 1 - 5 (maximal bis 10) mg i.v. gegeben werden.

Bei eventuell auftretenden Bronchialspasmen können z.B. Fenoterol oder Salbutamol als Aerosol verabreicht werden.

Gegebenenfalls Volumensubstitution und Kaliumsubstitution.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07

Wirkmechanismus

Bisoprolol:

Bisoprolol ist ein Betablocker, der bezüglich Lipophilie/Hydrophilie eine intermediäre Position einnimmt.

Bisoprolol ist ein ausgeprägt β_1 -selektiver Adrenorezeptoren-Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und ohne nennenswerte membranstabilisierende Eigenschaften (MSA). Die Blockade kardialer β_1 -Rezeptoren hat eine negativ chronotrope, inotrope, dromotrope und bathmotrope Wirkung auf das Herz zur Folge. Die Arbeitsleistung des Herzens wird reduziert, der kardiale Sauerstoffbedarf, insbesondere unter Belastungsbedingungen, wird vermindert.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie führt Bisoprolol zur Senkung eines erhöhten Blutdruckes.

Bei Patienten mit Angina pectoris resultiert aus einer Therapie mit Bisoprolol eine Verbesserung der Belastbarkeit und Senkung der Anfallshäufigkeit.

Eine Induktion von Bronchospasmen sowie eine Verstärkung von peripheren Durchblutungsstörungen ist auf Grund der ausgeprägten Kardioselektivität seltener zu erwarten als bei nicht kardioselektiven β -Rezeptorenblockern.

Der Wirkungseintritt erfolgt nach ca. 1 - 2 Stunden, die Wirkungsdauer beträgt mindestens 24 Stunden.

Hydrochlorothiazid:

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15 % des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung.

Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kalium-Ionen). Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert. Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Calciumausscheidung über die Nieren vermindert, sodass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt. Der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a. die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit verringerten Ansprechbarkeit auf Noradrenalin.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,5 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam. Bei Patienten mit renalem und ADH-sensible Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol

Bisoprolol ist aus Filmtabletten zu rund 90% bioverfügbar. Nach Einnahme wird Bisoprolol annähernd vollständig (> 90 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Zusammen mit dem sehr niedrigen First-pass-Effekt in der Leber (< 10 %) führt dies zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 88 %. Bisoprolol kann sowohl nüchtern als auch zu einem Frühstück eingenommen werden, ohne dass sich Resorption oder Bioverfügbarkeit ändern. Bisoprolol wird zu etwa 30 % an Plasmaproteine gebunden. Die Pharmakokinetik von Bisoprolol wird nicht durch pathophysiologische Veränderungen der Plasmaproteine wie z. B. α 1-Glykoproteine beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel 1 - 3 Stunden nach Applikation gemessen. Als nur mäßig lipophile Substanz weist Bisoprolol bei niedriger Plasmaproteinbindung ein Verteilungsvolumen von 226 ± 11 l ($x \pm SEM$) auf.

Bisoprolol wird über zwei gleichwertige Clearance-Wege aus dem Organismus entfernt: 50 % werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal eliminiert. Die verbleibenden 50 % werden als unveränderte Substanz über die Nieren eliminiert. Bisoprolol wird mit einer Halbwertszeit von 10 - 12 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Bezogen auf C_{max} und AUC von Bisoprolol im Steady State besteht Bioäquivalenz zwischen dem Kombinationspräparat mit Hydrochlorothiazid und dem Monopräparat.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71 ± 15 %.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64 %; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 - 1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95 % unverändert renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 2,5 Stunden. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 - 5 Stunden gemessen. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

Die diuretische Wirkung tritt innerhalb von 1 - 2 Stunden ein. Die diuretische Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 - 12 Stunden, die antihypertensive Wirkung bis zu 24 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol und Hydrochlorothiazid haben in den konventionellen präklinischen Toxizitätsstudien (Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen lassen.

Wie von anderen Betablockern bekannt zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Futtermittelaufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung bis zum Ende der Säugezeit). Jedoch erwiesen sich weder Bisoprolol noch Hydrochlorothiazid als teratogen. Bei Kombinationsgabe der beiden Komponenten zeigte sich keine erhöhte Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: glasklares Hart-PVC mit Heißsiegellack an Aluminiumfolie verschweißt.
Packungen zu 20 und 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20079

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig