

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Concor AMLO 5 mg/5 mg - Tabletten
Concor AMLO 5 mg/10 mg - Tabletten
Concor AMLO 10 mg/5 mg - Tabletten
Concor AMLO 10 mg/10 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Concor AMLO 5 mg/5 mg - Tabletten: 5 mg Bisoprololfumarat, 5 mg Amlodipin (als Besilat) pro Tablette.

Concor AMLO 5 mg/10 mg - Tabletten: 5 mg Bisoprololfumarat, 10 mg Amlodipin (als Besilat) pro Tablette.

Concor AMLO 10 mg/5 mg - Tabletten: 10 mg Bisoprololfumarat, 5 mg Amlodipin (als Besilat) pro Tablette.

Concor AMLO 10 mg/10 mg - Tabletten: 10 mg Bisoprololfumarat, 10 mg Amlodipin (als Besilat) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Concor AMLO 5 mg/5 mg - Tabletten: Weiße oder fast weiße, geruchlose, längliche, leicht konvexe Tabletten mit einer Länge von 9,5 mm und einer Breite von 4,5 mm mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Concor AMLO 5 mg/10 mg - Tabletten: Weiße oder fast weiße, geruchlose, runde, flache Tabletten mit abgeschrägtem Rand und einem Durchmesser von 10 mm mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Concor AMLO 10 mg/5 mg - Tabletten: Weiße oder fast weiße, geruchlose, ovale, leicht konvexe Tabletten mit einer Länge von 13 mm und einer Breite von 7 mm mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Concor AMLO 10 mg/10 mg - Tabletten: Weiße oder fast weiße, geruchlose, runde, leicht konvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung MS auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Concor AMLO ist indiziert zur Behandlung von Hypertonie als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe der einzelnen Wirkstoffe in der gleichen Dosierung wie in der Kombination, aber als getrennte Tabletten verabreicht, angemessen kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Concor AMLO ist zur Anwendung bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit den getrennt und als Einzelpräparate in den gleichen Dosierungen, wie in der empfohlenen Fixdosiskombination verabreichten Substanzen, ausreichend kontrolliert ist.

Dosierung

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt eine Tablette der jeweiligen Stärke.

Die Behandlung darf nicht abrupt abgesetzt werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des klinischen Zustands führen könnte. Insbesondere darf die Behandlung bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit nicht abrupt abgesetzt werden. Es wird eine allmähliche Dosisreduktion empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung

Im Falle einer Leberfunktionsbeeinträchtigung könnte die Elimination von Amlodipin verzögert sein. Es liegen keine Dosisempfehlungen betreffend Amlodipin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsbeeinträchtigung vor. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wurde bei schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht. Das Arzneimittel ist daher bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung mit besonderer Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer schweren Leberfunktionsbeeinträchtigung darf die Tagesdosis von Bisoprolol 10 mg nicht überschreiten.

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin stehen nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsbeeinträchtigung in Zusammenhang. Amlodipin ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) darf die Tagesdosis von Bisoprolol 10 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die üblichen Dosen verabreicht werden, es ist jedoch bei einer Dosiserhöhung Vorsicht angeraten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Concor AMLO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Concor AMLO ist morgens mit oder ohne Nahrung einzunehmen, ohne die Tabletten zu kauen.

4.3 Gegenanzeigen

In Verbindung mit Amlodipin

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose)

- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

In Verbindung mit Bisoprolol:

- 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 Schrittmacher)
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- sinoatrialer Block
- symptomatische Bradykardie
- symptomatische Hypotonie
- schweres Asthma bronchiale
- schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolische Azidose

In Verbindung mit Concor AMLO:

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridinderivate, Bisoprolol und/oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Verbindung mit Amlodipin:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise wurde nicht nachgewiesen.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe unter Amlodipin eine vermehrte Inzidenz von Lungenödemen berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sind bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen gibt es keine. Amlodipin ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht zu verabreichen. Bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion könnte eine sorgfältige Überwachung erforderlich sein.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten hat jede Dosiserhöhung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Nierenversagen

Amlodipin kann bei solchen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierenfunktionsbeeinträchtigung und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht kein Zusammenhang. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

In Verbindung mit Bisoprolol:

Besonders bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung darf die Behandlung mit Bisoprolol ohne zwingende Indikation nicht abrupt beendet werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzerkrankung führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Bisoprolol darf bei Patienten mit Hypertonie oder Angina mit Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bisoprolol muss mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Symptome einer Hypoglykämie (z.B. Tachykardie, Palpitationen oder Schwitzen) können verschleiert werden
- strengem Fasten/strenger Diät
- gleichzeitiger Hyposensibilisierungstherapie: Wie auch andere Beta-Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Epinephrin zeigt hierbei nicht immer die erwartete therapeutische Wirkung.
- AV-Block 1. 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)
- Patienten mit Psoriasis oder Psoriasis in der Anamnese sind Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu verabreichen.
- Unter Behandlung mit Bisoprolol können die Symptome einer Hyperthyreose verschleiert werden.
- Bei Patienten mit einem Phäochromocytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der Alpha-Rezeptoren verabreicht werden.
- Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduziert die Beta-Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose und der Intubation sowie in der postoperativen Phase. Derzeit 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 vermindertem Reflexmechanismus zur Kompensation von Blutverlusten führen können.
Falls es als notwendig erachtet wird, die Beta-Blocker-Therapie vor einer Operation abzusetzen, soll dies graduell erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Anästhesie abgeschlossen sein.
- Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-Blocker eine geringere Wirkung auf die Lungenfunktion haben können als nicht-selektive Beta-Blocker, sind sie, wie alle Beta-Blocker, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung zu vermeiden, sofern nicht zwingende klinische Gründe für ihre Anwendung vorliegen. Wenn solche Gründe bestehen, kann Concor AMLO mit Vorsicht angewendet werden. Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Symptome verursachen können, hat eine begleitende bronchodilatatorische Therapie zu erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher gegebenenfalls eine Dosiserhöhung des β_2 -Sympathomimetikums erforderlich machen.

In Bezug auf die Hilfsstoffe:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Verbindung mit Amlodipin:

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

- *CYP3A4-Inhibitoren:* Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren wie Indinavir, Saquinavir und Ritonavir, Azol-Antimykotika wie Fluconazol und Itraconazol, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher könnten eine klinische Überwachung und Dosisanpassung erforderlich sein.

- *CYP3A4-Induktoren:* Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die gleichzeitige Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion)

Bei Tieren wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei Patienten zu vermeiden, die empfindlich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkung von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut, der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht zur Gänze geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

Ciclosporin

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Probanden oder anderen Populationen mit Ausnahme von Nierentransplantationspatienten durchgeführt, bei denen variable Erhöhungen der Talspiegel (durchschnittlich 0% - 40%) von Ciclosporin festgestellt wurden. Es ist in Erwägung zu ziehen, die Ciclosporinspiegel bei Nierentransplantationspatienten unter Behandlung mit Amlodipin entsprechend zu überwachen und Dosisreduktionen von Ciclosporin sind nach Bedarf durchzuführen.

Simvastatin

Die gleichzeitige Verabreichung mehrfacher Dosen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin bewirkte eine Erhöhung der Simvastatin-Exposition um 77% im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Simvastatin. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu limitieren.

In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

In Verbindung mit Bisoprolol:

Nicht empfohlene Kombinationen:

Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und im geringeren Ausmaß vom Diltiazem Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität, der atrioventrikulären Erregungsleitung und des Blutdrucks. 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, Methyldopa, Moxonodin, Rilmenidin: Eine gleichzeitige Anwendung von zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Reduzierung der

Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens und zu einer Vasodilatation führen. Ein abruptes Absetzen des Arzneimittels kann das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ erhöhen.

Mit besonderer Vorsicht anzuwendende Kombinationen:

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin Typ wie Nifedipin: Eine gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen, und ein erhöhtes Risiko einer weiteren Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Parasympathomimetika: Eine gleichzeitige Anwendung kann die atrioventrikuläre Überleitungszeit verlängern und das Risiko einer Bradykardie erhöhen.

Topische Präparate, die Beta-Blocker enthalten (z.B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) können den systemischen Effekt von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der Beta-Adrenozeptoren kann die Anzeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Anästhetika: Abschwächung der Reflextachykardie und erhöhtes Risiko einer Hypotonie (weitere Informationen zur Vollnarkose siehe Abschnitt 4.4).

Digitalisglykoside: Verminderung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): NSARs können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol abschwächen.

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

Sympathomimetika, die Alpha- und Beta-Adrenozeptoren aktivieren (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): Die Kombination mit Bisoprolol kann die durch Alpha-Adrenozeptoren vermittelten gefäßverengenden Wirkungen aufdecken und so zur Blutdrucksteigerung führen. Diese Wechselwirkungen treten wahrscheinlicher bei nicht selektiven Beta-Blockern auf.

Gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva sowie mit anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck senken können (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine), kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Kombinationen, die beachtet werden müssen:

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardie.

Monoaminoxidase-Hemmer (mit Ausnahme von MAO-B-Hemmern): Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung der Beta-Blocker, aber auch gesteigertes Risiko einer hypertensiven Krise.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisoprolol hat pharmakologische Wirkungen, die schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder auf den Fötus/das Neugeborene mit sich bringen können. Im Allgemeinen vermindern Beta-Blocker die Plazentaperfusion, was mit Wachstumsretardierung, intrauterinem Tod, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen in Verbindung gebracht wurde. Unerwünschte Wirkungen (z.B. Hypoglykämie und Bradykardie) können beim Fötus und beim Neugeborenen auftreten. Ist eine Behandlung mit einem Beta-Blocker erforderlich, sind β_1 -selektive Adrenozeptor-Blocker zu bevorzugen.

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen.

In Tierstudien wurde bei hohen Dosierungen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Concor AMLO wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn eine Anwendung ist dringend erforderlich. Wird eine Therapie mit Concor AMLO als notwendig erachtet, müssen die uteroplazentare Durchblutung und das Wachstum des Fötus genau kontrolliert werden. Bei negativen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder Fötus sind Therapiealternativen zu erwägen. Das Neugeborene muss sorgfältig überwacht werden. Symptome einer Hypoglykämie und Bradykardie sind in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage zu erwarten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Daher wird eine Anwendung von Concor AMLO in der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen für die Kombination keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Bei einigen mit Kalziumkanalblockern behandelten Patienten wurden reversible biochemische Veränderungen bei den Spermatozoen berichtet. Die klinischen Daten bezüglich einer möglichen Wirkung von Amlodipin auf die Fertilität sind unzureichend. In einer Studie an Ratten wurden negative Wirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Bisoprolol hatte in Tierstudien keinen Einfluss auf die Fertilität oder die generelle Reproduktionsleistung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. In einer Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit bedingte Bisoprolol keine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit. Allerdings kann, je nach der Reaktion des einzelnen Patienten auf die Behandlung, ein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht ausgeschlossen werden.

Ein solcher kann zumeist zu Beginn der Behandlung, bei einer Änderung der Therapie oder bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der getrennten Anwendung der Wirkstoffe beobachteten Nebenwirkungen werden anhand der folgenden Häufigkeitskategorien angeführt:

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)

In Verbindung mit Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit

Selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)

Gelegentlich: Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesie

Sehr selten: Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen (einschließlich Diplopie)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Gelegentlich: Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)

Sehr selten: Myokardinfarkt

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hautrötung mit Wärmegefühl

Gelegentlich: Hypotonie

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Husten, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, Veränderungen beim Stuhlgang (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)

Gelegentlich: Erbrechen, Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht, Erhöhung der Leberenzyme*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
Sehr selten: Angioödem; Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe
Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödeme
Häufig: Müdigkeit, Asthenie
Gelegentlich: Brustschmerzen, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

*meist in Verbindung mit Cholestase

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom gemeldet.

In Verbindung mit Bisoprolol

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Erhöhte Triglyzeridwerte

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen
Selten: Albträume, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl**, Kopfschmerzen**
Selten: Synkope

Augenerkrankungen:

Selten: Verminderte Tränensekretion (bei Patienten mit Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma bronchiale 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: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Flush, Exanthem
Sehr selten: Alopezie. Beta-Blocker können Psoriasis auslösen oder verstärken oder psoriasisartige Hautkrankheiten verursachen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche und Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit**
Gelegentlich: Asthenie**

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Leberenzyme (ALAT, ASAT)

** 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

In Verbindung mit Amlodipin:

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu übermäßiger peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise länger anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis von Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich regelmäßiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und des Urinvolumens.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen erstrebenswert sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

In Verbindung mit Bisoprolol:

Symptome

Die häufigsten Anzeichen, die bei Überdosierung eines Beta-Blockers zu erwarten sind, sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher wurden nur wenige Fälle einer Überdosierung mit Bisoprolol bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder ischämischer Herzkrankheit beschrieben. Es wurden Bradykardie und/oder Hypotonie beobachtet. Alle Patienten erholten sich wieder. Die Empfindlichkeit für und die Reaktionen auf eine hohe Einzeldosis Bisoprolol zeigen eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz sind offensichtlich empfindlicher für die Wirkungen von Bisoprolol.

Behandlung

Generell ist bei einer Überdosierung die Behandlung mit Bisoprolol zu stoppen und mit einer unterstützenden und symptomatischen Behandlung zu beginnen. Beschränkte Daten lassen vermuten, dass Bisoprolol kaum dialysierbar ist.

Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere Beta-Blocker, sind die folgenden allgemeinen Maßnahmen zu ergreifen, falls klinisch berechtigt.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Unter Umständen kann ein transvenöses Einbringen eines Herzschrittmachers notwendig sein.

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

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen und mit einer Infusion von Isoprenalin oder einem Herzschrittmacher zu behandeln.

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

Bronchospasmen: Es ist eine Therapie mit Bronchodilatoren wie Isoprenalin, β_2 -Sympathomimetika und/oder Aminophyllin zu geben.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten und Calciumkanalblocker.

ATC-Code: C07FB07

Wirkmechanismus von Amlodipin:

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumionenantagonist) und hemmt den transmembranären Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist nicht vollständig bekannt, es verringert die ischämische Gesamtbelastung jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

- 1) Amlodipin erweitert periphere Arteriolen. Damit wird der totale periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- 2) Der Wirkmechanismus von Amlodipin beruht wahrscheinlich auch auf einer Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder vasospastische Angina) verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Bei Patienten mit Hypertonie führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen. Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Gesamtbelastungsdauer, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Angina und die Zeit bis zu einer ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Bedarfs für Glyceryltrinitratabletten.

Amlodipin wurde nicht mit unerwünschten metabolischen Wirkungen oder mit Veränderungen der Plasmalipidwerte in Verbindung gebracht. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Wirkmechanismus von Bisoprolol:

Bisoprolol ist ein wirkstarker, hochselektiver β_1 -Adrenozeptorenblocker und besitzt weder intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften.

Bisoprolol zeigt nur eine geringe Affinität zu den β_2 -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den β_2 -Rezeptoren der Stoffwechselregulation. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der β_2 -Rezeptor-vermittelten Stoffwechselvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die β_1 -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus. Bisoprolol hat keine explizite negativ inotrope Wirkung.

Bisoprolol erreicht seine maximale Wirkung 3-4 Stunden nach oraler Verabreichung.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit (10-12 Stunden) gewährleistet 24 Stunden Wirksamkeit nach einer einmal täglichen Dosis.

Die maximale antihypertensive Wirkung wird üblicherweise nach 2 Wochen erreicht.

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.

Die antihypertensive Wirkung von Betablockern ist unter anderem durch eine Verminderung der Reninaktivität bedingt.

Pharmakodynamische Wirkungen des Kombinationspräparats

Diese Kombination ermöglicht eine Steigerung der antihypertensiven und antianginösen Wirksamkeit durch die sich ergänzenden Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe: vasoselektive Wirkung des Kalziumkanalblockers Amlodipin (Verminderung des peripheren Widerstandes) und kardiöselektive Wirkung des Beta-Blockers Bisoprolol (Verminderung des Herzzeitvolumens).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amlodipin:

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung:

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt schätzungsweise

etwa 64 bis 80%. Das Verteilungsvolumen ist etwa 21 l/kg. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden wird. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Biotransformation/Elimination:

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10% der unveränderten Substanz sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.

Leberfunktionsbeeinträchtigung:

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz haben eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60% erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten:

Die Zeit bis zum Erreichen von maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten neigt die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Bisoprolol:

Absorption:

Bisoprolol wird nahezu vollständig (> 90%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgrund des sehr geringen First-Pass-Effekts (ca. 10%) ist seine absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ca. 90%.

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen ist 3,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Bisoprolol beträgt etwa 30%.

Metabolismus und Elimination:

Bisoprolol wird über zwei Clearance-Wege aus dem Organismus ausgeschieden. 50% werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und anschließend renal ausgeschieden. Die verbleibenden 50% werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Da die Elimination zu gleichen Teilen in den Nieren und in der Leber erfolgt, ist für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsbeeinträchtigung oder Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 10 – 12 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Kombinationspräparat

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie zeigte keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Substanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Verbindung mit Amlodipin:

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und ein vermindertes Überleben der Jungtiere beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen auf Basis von mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt

wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte beobachtet und der Zahl reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

Karzinogenese, Mutagenese:

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse gleichwertig mit und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg.

In Verbindung mit Bisoprolol:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Während der reproduktionstoxikologischen Tests zeigte Bisoprolol keinen Einfluss auf die Fertilität oder auf die generelle Reproduktionsfähigkeit.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28, 30, 56, oder 90 Tabletten in OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackung und Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Concor AMLO 5 mg/5 mg - Tabletten	Z.Nr.: 137749
Concor AMLO 5 mg/10 mg - Tabletten	Z.Nr.: 137748
Concor AMLO 10 mg/5 mg - Tabletten	Z.Nr.: 137750
Concor AMLO 10 mg/10 mg - Tabletten	Z.Nr.: 137751

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.07.2017

Verlängerung der Zulassung: 15.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.