

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten  
Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten  
Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten  
Concor Cor 5 mg Filmtabletten  
Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten  
Concor Cor 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Concor Cor 1,25 mg: 1 Filmtablette enthält 1,25 mg Bisoprololfumarat.  
Concor Cor 2,5 mg: 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Bisoprololfumarat.  
Concor Cor 3,75 mg: 1 Filmtablette enthält 3,75 mg Bisoprololfumarat.  
Concor Cor 5 mg: 1 Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat.  
Concor Cor 7,5mg: 1 Filmtablette enthält 7,5 mg Bisoprololfumarat.  
Concor Cor 10 mg: 1 Filmtablette enthält 10 mg Bisoprololfumarat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Concor Cor 1,25 mg: Weiße, runde Filmtabletten  
Concor Cor 2,5 mg: Weiße, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille  
Concor Cor 3,75 mg: Cremefarbene, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille  
Concor Cor 5 mg: Weißgelbe, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille  
Concor Cor 7,5mg: Hellgelbe, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille  
Concor Cor 10 mg: Hellorange, herzförmige Filmtabletten mit Bruchrille

Die Tabletten mit Bruchrille können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden (weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Standardtherapie der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt mit einem ACE-Hemmer (oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), einem Beta-Blocker, Diuretika sowie wenn angezeigt mit Herzglykosiden.

Empfehlung: Der behandelnde Arzt sollte über Erfahrungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz verfügen.

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

## Dosierung

### *Titrationphase*

Wichtiger Hinweis: Die Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit Bisoprolol muss mit einer speziellen Titrationphase eingeleitet werden. Die Behandlung mit Bisoprolol soll durch eine graduelle Titrationsteigerung entsprechend folgender Schritte erfolgen:

- 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 Erhaltungsdosis.

Die maximal empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg Bisoprolol.

Während der Titrationphase wird eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen (Herzfrequenz, Blutdruck) sowie im Hinblick auf Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen. Symptome können bereits am ersten Tag des Therapiebeginns auftreten.

### *Dosisanpassung*

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

Bei einer vorübergehenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Hypotonie oder Bradykardie sollte die Dosierung der Begleitmedikation nochmals geprüft werden. Möglicherweise ist auch eine vorübergehende Reduzierung oder ein Absetzen von Bisoprolol erforderlich,

Wenn sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat, sollte in jedem Fall eine Wiederaufnahme der Behandlung und/oder Erhöhung der Bisoprololdosis 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 der Erkrankung führen kann.

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

### Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keine Therapieerfahrungen mit Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen. Aus diesem Grunde kann eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

### Art der Anwendung

Bisoprolol-Tabletten sollten am Morgen vor, während oder nach dem Frühstück unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit:

- 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
- schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom
- unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.)
- metabolischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

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

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

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

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

- insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ I)
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Leberfunktionsstörungen
- restriktiver Kardiomyopathie
- kongenitaler Herzerkrankung

- hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten

Bisoprolol darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Bronchospasmen (Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen)
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie. Wie auch andere  $\beta$ -Blocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen 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. Verschlimmerung der Beschwerden, insbesondere bei Therapiebeginn möglich.
- Allgemeinanästhesie  
Bei Patienten die eine Vollnarkose bekommen, reduziert die  $\beta$ -Blockade die Häufigkeit von Arrhythmien und Myokardischämie während der Einleitung der Narkose und der Intubation, und der postoperativen Zeit. Gegenwärtig wird empfohlen, eine  $\beta$ -Blockade perioperativ aufrecht zu halten. Der Anästhesist sollte über eine  $\beta$ -Blockade informiert sein, da mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu Bradyarrhythmien, Abschwächung der Reflextachykardie und verminderte Kompensationsreflexe bei Blutverlusten, führen können. Falls es notwendig ist, 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. Genauere Information siehe auch Abschnitt 4.5.

Obwohl kardioselektive (Beta1) Beta-blocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben können, sollten sie, wie bei allen Beta-Blockern, bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung vermieden werden, außer es sind zwingende klinische Gründe für die Anwendung vorhanden. Wenn solche Gründe bestehen kann Concor Cor 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  $\beta_2$ -Sympathomimetikums erforderlich machen.

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

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

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit:

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

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.

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

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht bei:

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

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

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: Erhöhung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

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

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

Nicht-steriodale Antirheumatika (NSAR): NSAR können die hypotensive Wirkung von Bisoprolol reduzieren.

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

Sympathomimetika welche  $\beta$ - und  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren erregen (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): In Kombination mit Bisoprolol können die  $\alpha$ -Rezeptor vermittelten vasokonstriktischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskiert werden und infolge zu Blutdrucksteigerung und verstärkter Claudicatio intermittens führen. Diese Wechselwirkungen treten häufiger mit nicht selektiver  $\beta$ -Blocker auf.

Eine gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva oder mit anderen Arzneimitteln, die ein Blutdruck vermindernendes Potential haben (z.B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung 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.

#### **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  $\beta$ -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  $\beta_1$ -selektive Betablocker zu bevorzugen.

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

Stillzeit

Ob Bisoprolol in die Muttermilch des Menschen übergeht, ist nicht bekannt. Die Anwendung von Bisoprolol in der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

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

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Bisoprolol in einer Studie keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit der Patienten. Trotzdem kann aufgrund individuell auftretender unterschiedlicher Reaktionen auf das Arzneimittel die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies sollte besonders zur Beginn der Behandlung mit Bisoprolol sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Für die nachstehenden Häufigkeitsangaben gelten folgende Definitionen:

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)

*Herzerkrankungen:*

Sehr häufig: Bradykardie

Häufig: Verschlechterung der Herzinsuffizienz  
Gelegentlich: AV-Überleitungsstörungen

*Untersuchungen:*

Selten: Erhöhung der Triglyceride, Erhöhung der Leberenzyme (ASAT, ALAT)

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Selten: Synkope

*Augenerkrankungen:*

Selten: Verminderter Tränenfluss (beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)

Sehr selten: Konjunktivitis

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:*

Selten: Hörstörungen

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

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

Selten: Allergischer Schnupfen (Rhinitis)

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Ausschlag und Angioödem)

Sehr selten: Haarausfall. Beta-Rezeptorenblocker können eine Schuppenflechte (Psoriasis) auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Ausschlägen führen.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:*

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

*Gefäßkrankungen:*

Häufig: Kältegefühl und Taubheit in den Extremitäten, Hypotonie

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie

*Allgemeine Erkrankungen:*

Häufig: Asthenie, Müdigkeit

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

Selten: Hepatitis

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:*

Selten: Erektile Dysfunktion

*Psychiatrische Erkrankungen:*

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressionen

Selten: Alpträume, Halluzinationen

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.

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT -1200 WIEN

Fax +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Nach Überdosierung (z.B. 15 mg statt 7,5 mg pro die) sind AV-Block III. Grades, Bradykardie und Benommenheit aufgetreten. Im Allgemeinen sind die häufigsten Anzeichen der Überdosierung eines  $\beta$ -Blockers Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, akute Herzinsuffizienz sowie Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) 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. Herzinsuffiziente Patienten reagieren wahrscheinlich besonders empfindlich. Daher muss bei herzinsuffizienten Patienten unbedingt eine langsame Dosissteigerung entsprechend dem Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

### Management

Bei einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Bisoprolol gestoppt und mit einer supportiven und symptomatischen Behandlung begonnen werden. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten lassen auf eine sehr schlechte Dialysierbarkeit von Bisoprolol schließen. Basierend auf den erwarteten pharmakologischen Wirkungen und den Empfehlungen für andere  $\beta$ -Blocker, sollten die folgenden allgemeinen Maßnahmen ergriffen werden, falls klinisch erforderlich.

Bradykardie: Intravenöse Gabe von Atropin. Bei unzureichender Wirkung kann vorsichtig Isoprenalin oder eine andere positiv chronotrop wirkende Substanz gegeben werden. Gegebenenfalls kann ein Herzschrittmacher notwendig sein.

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

AV-Block (II. oder III. Grades): Die Patienten sollten sorgfältig überwacht und einer Infusionsbehandlung mit Isoprenalin unterzogen werden. Falls angebracht sollte ein Herzschrittmacher gelegt werden.

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

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

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Betarezeptorenblocker

ATC Code: C07AB07

#### Wirkmechanismus

Bisoprolol ist ein hochselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorenblocker und besitzt weder intrinsische stimulierende noch relevante membranstabilisierende Eigenschaften. Bisoprolol weist nur eine geringe Affinität zu den  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur von Bronchien und Gefäßen bzw. den  $\beta_2$ -Rezeptoren der metabolischen Stoffwechselregulation auf. Daher ist im Allgemeinen nicht mit einer Beeinflussung des Atemwegwiderstandes sowie der  $\beta_2$ -rezeptor-vermittelten Stoffwechselfvorgänge durch Bisoprolol zu rechnen. Die  $\beta_1$ -Selektivität von Bisoprolol geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 (Auswurffraktion  $\leq 35\%$ , 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  $\geq 65$  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 CHI-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.

Bisoprolol ist auch zur Behandlung der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zugelassen.

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

Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol beträgt rund 30%.

### Biotransformation und Elimination

Bisoprolol wird über zwei 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. Die Total Clearance beträgt ungefähr 15 l/h. Die Halbwertszeit im Plasma von 10-12 Stunden erlaubt einen 24stündigen Effekt nach einer einmal täglich Dosierung.

### Linearität

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

### Besondere Patientengruppen

Da Bisoprolol über zwei gleichwertige Clearance-Wege (Leber und Nieren) aus dem Organismus entfernt wird, ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik 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 10 mg Bisoprolol  $64 \pm 21$  ng/ml und die Halbwertszeit  $17 \pm 5$  Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten - basierend auf herkömmlichen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Mutagenität oder Kanzerogenität - ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen.

Wie von anderen Beta-Blockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Futteraufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte (erhöhte Zahl von Resorptionen, vermindertes Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

### Concor Cor 1,25 mg

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

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

### Concor Cor 2,5 mg

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

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

### Concor Cor 3,75 mg

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

Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose

### Concor Cor 5 mg

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

Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose.

### Concor Cor 7,5 mg

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

Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose.

### Concor Cor 10 mg

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

Tablettenüberzug: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Laufzeit für PVC/Alu Blister

Concor Cor 1,25 mg, 2,5 mg und 3,75 mg

3 Jahre.

Concor Cor 5 mg, 7,5 mg und 10 mg

5 Jahre

Laufzeit für Alu/Alu Blister

Concor Cor 1,25 mg, 5 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 7,5 mg und 10 mg

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

##### Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung für PVC/Alu Blister

*Concor Cor 1,25 mg, 2,5 mg und 3,75 mg*

Nicht über 25°C lagern.

*Concor Cor 5 mg, 7,5 mg und 10 mg*

Nicht über 30°C lagern.

##### Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung für Alu/Alu Blister

*Concor Cor 1,25 mg, 5 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 7,5 mg und 10 mg*

Für dieses Produkt sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterverpackung, bestehend aus Polyvinylchlorid und einer Aluminiumdeckfolie.

Blisterverpackung, bestehend aus Aluminiumfolie und einer Aluminiumdeckfolie.

Packungsgrößen: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 und 100 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 speziellen Hinweise

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Gesellschaft mbH, Zimbagasse 5, 1147 Wien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Concor Cor 1,25 mg: 1-23302

Concor Cor 2,5 mg: 1-23303

Concor Cor 3,75 mg: 1-23304

Concor Cor 5 mg: 1-23305

Concor Cor 7,5 mg: 1-23306

Concor Cor 10 mg: 1-23307

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

11/2020

### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rp, apothekenpflichtig

### **Verfügbare Packungsgrößen**

Concor Cor 1,25 mg: 20 Filmtabletten

Concor Cor 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg und 10 mg: 30 Filmtabletten