APONTIS PHARMA

BisoASS® APONTIS® Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

BisoASS® APONTIS® 5 mg/100 mg Hartkapseln
BisoASS® APONTIS® 10 mg/100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BisoASS APONTIS 5 mg/100 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 100 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.).

BisoASS APONTIS 10 mg/100 mg Hartkapseln:
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Bisoprololfumarat (Ph. Eur.) und 100 mg Acetylsalicylsäure (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

BisoASS APONTIS 5 mg/100 mg Hartkapseln:
Weiße Kapsel mit Aufdruck “5/100”, Größe 1

BisoASS APONTIS 10 mg/100 mg Hartkapseln:
Weiße Kapsel mit Aufdruck “10/100”, Größe 1

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BisoASS APONTIS ist indiziert für Patienten, die stabil auf die enthaltenen Dosen von Bisoprolol für die Behandlung von arterieller Hypertonie oder Angina pectoris sowie von Acetylsalicylsäure zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris, zur Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes, zur Vorbeugung eines Transplantatverschlusses nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG) oder nach einer koronaren Angioplastie bzw. zur Sekundärprophylaxe von transitorisch ischämischen Attacken und ischämischen cerebrovaskulären Schlaganfällen eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kapseln zum Einnehmen

1 Kapsel täglich einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich, bei einigen Patienten können jedoch 5 mg Bisoprolol pro Tag ausreichend sein.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des Gehaltes an Acetylsalicylsäure sind BisoASS APONTIS Kapseln bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bisoprolol bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Daher sollten BisoASS APONTIS Kapseln nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Bisoprolol ist im Allgemeinen eine Langzeittherapie.

Die Behandlung mit Bisoprolol darf nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zu einer vorübergehenden Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann. Insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit darf die Behandlung nicht plötzlich abgebrochen werden. Eine schrittweise Reduzierung der Tagesdosis wird empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei Patienten mit:
- Überempfindlichkeit gegen Bisoprolol
- Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure-Verbindungen oder Prostaglandinsynthetase-Hemmer (z. B. bei bestimmten Asthma-Patienten, die eine Attacke erleiden oder das Bewusstsein verlieren und bei bestimmten Patienten, die an Bronchospasmus, Rhinitis und Urtikaria leiden)
- Überempfindlichkeit gegen Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i. v. Therapie mit inotropen Substanzen erfordert
- kardiogenem Schock
- sinuatrialem Block
- Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom)
- AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher)
- symptomatischer Bradykardie
- symptomatischer Hypotonie
- schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schweren Formen des Raynaud-Syndroms
- unbehandeltem Phäochromozytom (siehe Abschnitt 4.4)
- metabolischer Azidose
- Magenbeschwerden oder bei Patienten, die bei vorheriger Anwendung dieses Arzneimittels Bauchschmerzen hatten
- akutem oder anamnestisch gesichertem rezidivierendem peptischem Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder anderen Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen
- schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz
- hämorrhagischer Diathese oder Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie und Hypoprothrombinämie und bei gleichzeitiger Antikoagulantientherapie
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel)
- Anwendung von Methotrexat in einer Dosierung von über 15 mg/Woche (siehe Abschnitt 4.5)
- Gicht
- während der Stillzeit
- Dosierung von 100 mg/Tag und höher im 3. Trimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bisoprolol

Bisoprolol muss mit Vorsicht angewendet werden bei:
- manifestem oder latenten Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten; Hypoglykämiesymptome (z. B. Tachykardie, Herzklopfen oder Schwitzen) können verschleiert werden.
- strengem Fasten
- laufender Desensibilisierungstherapie: Wie auch andere Betablocker kann Bisoprolol sowohl die Sensitivität gegenüber Allergenen als auch die Schwere von anaphylaktischen Reaktionen steigern. Eine Behandlung mit Epinephrin (Adrenalin) zeigt hierbei nicht immer die gewünschte therapeutische Wirkung.
- AV-Block I. Grades
- Prinzmetal-Angina
- peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Eine Verstärkung der Beschwerden kann insbesondere bei Therapiebeginn möglich sein.

Bisoprolol muss bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris und begleitender Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Anamnese sollte die Verordnung von Betablockern (z. B. Bisoprolol) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Behandlung mit Bisoprolol kann die Symptome einer Thyreotoxikose verschleiern.

Bei Patienten mit einem Phäochromozytom darf Bisoprolol erst nach Blockade der alpha-Rezeptoren verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten, reduzieren Betablocker das Auftreten von Arrhythmien und myokardialen Ischämien während der Narkoseeinleitung, der Intubation und postoperativ. Es wird gegenwärtig empfohlen, eine bestehende Betablockertherapie perioperativ nicht zu beenden. Der Anästhesist muss von der Therapie mit Betablockern unterrichtet sein, da potenzielle Interaktionen mit anderen Pharmaka, die zu Bradyarrhythmien, Dämpfung von Reflextachykardien und verminderter reflektorischer Gegenregulation bei Blutverlust führen können, die Folge sein können. Falls das Absetzen der Betablockertherapie vor der Operation erforderlich ist, sollte dies ausschleichend erfolgen und bis ca. 48 Stunden vor der Narkose abgeschlossen sein.

Obwohl kardioselektive (β1) Betablocker einen geringeren Effekt auf die Lungenfunktion haben als nicht-selektive Betablocker, sollte eine Anwendung dieser Betablocker (wie bei allen Betablockern) bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten vermieden werden, es sei denn, es liegen zwingende medizinische Gründe für die Verwendung vor. Liegen solche Gründe vor, sollte BisoASS APONTIS mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten sollte die Behandlung mit Bisoprolol mit der geringstmöglichen Dosis begonnen

und die Patienten sorgfältig hinsichtlich neuer Symptome (z. B. Atemnot, Leistungsschwäche, Husten) überwacht werden.

Bei Asthma bronchiale oder anderen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die Symptome verursachen können, sollte eine begleitende bronchodilatatorische Therapie erfolgen. Gelegentlich kann eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Patienten mit Asthma auftreten und daher eine Dosiserhöhung des beta2-Sympathomimetikums erforderlich machen.

Die Kombination von Bisoprolol mit Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder mit zentral wirksamen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wird allgemein nicht empfohlen, Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5.

Die Anwendung des Arzneimittels BisoASS APONTIS Hartkapseln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von BisoASS APONTIS Hartkapseln als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Acetylsalicylsäure

Eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien (z. B. Cumarinderivate, Heparin) und anderen Arzneimitteln, die die Hämostase verändern (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, Entzündungshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), wird nicht empfohlen und sollte generell vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige Überwachung der INR (International Normalized Ratio)-Werte angezeigt, wobei die Patienten darauf hingewiesen werden sollten, auf Anzeichen von Blutungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, zu achten.

Acetylsalicylsäure kann Bronchospasmen, Asthmaanfälle oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Risikofaktoren sind bestehendes Asthma, Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronische Atemwegserkrankungen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch gegenüber anderen Substanzen eine allergische Reaktion zeigen (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria).

Patienten mit peptischer Ulkuskrankheit und/oder gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte sollten die Anwendung von Acetylsalicylsäure (die zu Magenschleimhautreizungen und -blutungen führen kann) vermeiden. Wenn durch die Acetylsalicylsäure-Komponente bedingte Blutungsanzeichen und -symptome andauern, kann der Arzt dieses Arzneimittel absetzen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Deferasirox (siehe Abschnitt 4.5).

In seltenen Fällen wurden schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom im Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylsalicylsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.8). BisoASS APONTIS Kapseln sollten bei den ersten Anzeichen für einen Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen für Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Ältere Patienten sind für die unerwünschten Wirkungen von NSAR, u. a. Acetylsalicylsäure, besonders anfällig. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die letal verlaufen können. Ist eine längerfristige Behandlung erforderlich, sind die Patienten in regelmäßigen Abständen zu untersuchen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberinsuffizienz (da Acetylsalicylsäure hauptsächlich über die Leber metabolisiert wird, siehe Abschnitt 5.2) und bei Patienten mit Nierenversagen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz sollte regelmäßig ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Acetylsalicylsäure verringert in niedriger Dosierung die Ausscheidung von Harnsäure. Aufgrund dessen kann es bei Patienten, die zu einer verringerten Harnsäureausscheidung neigen oder eine gleichzeitige Behandlung mit Urikosurika (z. B. Benzbromaron, Probenecid, Sulfinpyrazon) erhalten, zu Gichtanfällen kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Acetylsalicylsäure muss bei sehr starken Menstruationsblutungen mit Vorsicht angewendet werden.

Es kann erforderlich sein, die Anwendung von Acetylsalicylsäure vor einem chirurgischen Eingriff (einschließlich Zahnextraktion) einzustellen, da das Risiko einer längeren Blutungszeit oder einer Verschlimmerung der Blutung besteht. Die Dauer der Unterbrechung der Behandlung sollte von Fall zu Fall festgelegt werden, beträgt jedoch in der Regel eine Woche.

Acetylsalicylsäure kann bei der Verabreichung an Kinder das Reye-Syndrom auslösen. Das Reye-Syndrom ist eine äußerst seltene Erkrankung, die das Gehirn und die Leber schädigt und tödlich sein kann. Aus diesem Grund darf Acetylsalicylsäure nicht an Kinder unter 16 Jahren verabreicht werden, sofern der Arzt es nicht ausdrücklich angeordnet hat.

Dieses Arzneimittel enthält (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) und ist bei Patienten mit Erdnuss- oder Sojaallergie kontraindiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bisoprolol

Nicht empfohlene Kombinationen

Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ und in geringerem Ausmaß vom Diltiazem-Typ: Negative Beeinflussung der Kontraktilität des Herzens und der atrioventrikulären Erregungsleitung. Die intravenöse Applikation von Verapamil kann bei Patienten unter Betablockertherapie zu einer ausgeprägten Hypotonie und AV-Blockierungen führen.

Zentral wirksame blutdrucksenkende Arzneistoffe (z. B. Clonidin, Methyldopa, Moxonidin, Rilmenidin): Die Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva kann zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und Auswurfvolumen, Vasodilatation) führen. Abruptes Absetzen, besonders vor Beendigung der Betablockertherapie, kann das Risiko einer "Rebound-Hypertonie" verstärken.

Mit Vorsicht zu verabreichende Kombinationen

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

Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Felodipin und Amlodipin: Bei gleichzeitiger Anwendung kann das Hypotonierisiko zunehmen und eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion bei herzinsuffizienten Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Topische Anwendung von Betablockern (z. B. Augentropfen zur Glaukom-Behandlung) kann die systemische Wirkung von Bisoprolol verstärken.

Insulin und orale Antidiabetika: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Die Blockade der beta-Adrenorezeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern.

Narkosemittel: Verminderung einer Reflextachykardie und Verstärkung des Risikos für Hypotonie (weitere Informationen zur Allgemeinanästhesie, siehe auch Abschnitt 4.4)

Herzglykoside (z. B. Digoxin): Verlangsamung der Herzfrequenz, Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR): NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Bisoprolol vermindern.

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

Sympathomimetika, die sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren aktivieren (z. B. Noradrenalin, Adrenalin): Die gleichzeitige Anwendung mit Bisoprolol kann die durch alpha-Adrenozeptoren vermittelten vasokonstriktorischen Effekte dieser Wirkstoffe demaskieren, wodurch es zum Anstieg des Blutdrucks und zur Verstärkung der Claudicatio intermittens kommt. Solche Interaktionen sind bei nicht-selektiven Betablockern wahrscheinlicher.

Die gleichzeitige Anwendung mit Antihypertensiva sowie mit anderen Wirkstoffen mit blutdrucksenkender Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazine) kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Sonstige zu beachtende Kombinationen

Mefloquin: Erhöhtes Risiko für Bradykardien

Monoaminoxidase-Hemmer (außer MAO-B-Hemmern): Verstärkung der blutdrucksen-

kenden Wirkung der Betablocker, aber auch Risiko einer hypertensiven Krise

Rifampicin: Die Halbwertszeit von Bisoprolol kann infolge einer Induktion metabolisierender Enzyme in der Leber geringfügig verkürzt werden. Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich.

Ergotaminderivate: Verstärkung von Störungen der peripheren Durchblutung

Acetylsalicylsäure

Die Anwendung mehrerer Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Acetylsalicylsäure, NSAR, Ticlopidin, Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatid, erhöht das Blutungsrisiko, ebenso ihre Kombination mit Heparin und seinen Derivaten (Hirudin, Fondaparinux), oralen Antikoagulantien und Thrombolytika. Klinische und biologische Parameter der Hämostase sollten regelmäßig überwacht werden.

Kontraindizierte Kombinationen

Methotrexat (in einer Dosierung > 15 mg/Woche): Bei der kombinierten Anwendung von Methotrexat und Acetylsalicylsäure ist die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten renalen Methotrexat-Clearance durch Acetylsalicylsäure gesteigert. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat mit diesem Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Urikosurika (Benzbromaron, Probenecid und Sulfinpyrazon): Verminderung der urikosurischen Wirkung aufgrund kompetitiver Verdrängung der Harnsäure bei der Elimination in den Nierentubuli. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit Urikosurika nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern

NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva reduzieren. Wie bei anderen NSAR erhöht die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz.

Diuretika: Es besteht ein Risiko von akutem Nierenversagen aufgrund der verringerten glomerulären Filtration über eine verminderte Nieren-Prostaglandin-Synthese. Eine Hydratation des Patienten sowie die Überwachung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn werden empfohlen.

Acetylsalicylsäure schwächt die diuretische Wirkung von Spironolacton ab.

Kortikosteroide: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Acetylsalicylsäure und Kortikosteroiden kann das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöht sein.

Methotrexat (in einer Dosierung < 15 mg/Woche): Bei der kombinierten Anwendung von Methotrexat und Acetylsalicylsäure kann die hämatologische Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten renalen Methotrexat-Clearance durch Acetylsalicylsäure erhöht sein. In den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung sollte ein wöchentliches Blutbild erstellt werden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten ist eine engmaschigere Überwachung angezeigt.

Heparin in kurativer Dosierung oder bei älteren Patienten: Wenn Acetylsalicylsäure zusammen mit Heparin in kurativer Dosierung oder bei älteren Patienten verabreicht wird, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei gleichzeitiger Verabreichung beider Arzneimittel sollten die INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und/oder die Blutungszeit engmaschig überwacht werden.

Herzglykoside (z. B. Digoxin): NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure) können eine Herzinsuffizienz verschlimmern, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verringern und die Plasmaglykosidspiegel erhöhen.

Lithium: Acetylsalicylsäure beeinträchtigt die renale Ausscheidung von Lithium, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen führt. Bei Einleitung und Beendigung der Behandlung mit Bisoprolol und Acetylsalicylsäure wird eine Überwachung der Plasmakonzentrationen von Lithium empfohlen. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Carboanhydrase-Hemmer (Acetazolamid): Können zu schwerer Azidose und einer erhöhten toxischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem führen.

Ciclosporin, Tacrolimus: Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin und Tacrolimus erhöhen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Acetylsalicylsäure ist die Nierenfunktion zu überwachen.

Valproat: Es wurde berichtet, dass Acetylsalicylsäure die Bindung von Valproat an Serumalbumin vermindert, wodurch die freien Steady State-Plasmakonzentrationen erhöht werden.

Phenytoin: Salicylat vermindert die Bindung von Phenytoin an Plasmaalbumin. Dies kann zu niedrigeren Phenytoin-Gesamtspiegeln im Plasma bei erhöhter freier Phenytoin-Fraktion führen. Die ungebundene Konzentration und daher auch die therapeutische Wirkung scheinen nicht signifikant verändert zu sein.

Ibuprofen: Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheit bei einer Extrapolation von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

Metamizol kann den Effekt der Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation abschwächen, wenn es gemeinsam mit Acetylsalicylsäure eingenommen wird. Daher ist diese Kombination bei Patienten, die zur Kardioprotektion niedrig dosierte Acetylsalicylsäure erhalten, vorsichtig anzuwenden.

Zu berücksichtigende Kombinationen

Andere Antikoagulantien (Cumarinderivate, Heparin in präventiver Dosierung), andere Thrombozytenaggregationshemmer und andere Thrombolytika sowie selektive Serotonininhibitoren (SSRI wie Sertralin oder Paroxetin): erhöhtes Blutungsrisiko

NSAR: erhöhtes Risiko für Blutungen und Schäden der Magen-Darm-Schleimhaut sowie für deutliche Verlängerung der Blutungszeit

Antazida: Antazida können die renale Ausscheidung der Acetylsalicylsäure durch Alkalisierung des Urins verstärken.

Grundsätzliche Inkompatibilitäten sind Eisensalze, Carbonate und Alkalihydroxide.

Alkohol: erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen

Antidiabetika, z. B. Sulfonylharnstoffe: Acetylsalicylsäure kann die hypoglykämische Wirkung verstärken.

Metoclopramid: potenziert die Wirkung von Acetylsalicylsäure

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von BisoASS APONTIS Kapseln wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von BisoASS APONTIS Kapseln bei Schwangeren vor.

Bisoprolol

Die pharmakologischen Wirkungen von Bisoprolol können sich schädigend auf Schwangerschaft und/oder Fetus/Neugeborenes auswirken (siehe Abschnitt 5.3). Im Allgemeinen vermindern Betablocker die Plazentaperfusion. Hierdurch kann es zu Wachstumsstörungen, intrauterinem Tod, Fehlgeburten oder vorzeitigen Wehen kommen. Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämie und Bradykardie) können sowohl beim Fötus als auch beim Neugeborenen auftreten. Wenn die Behandlung mit einem Betablocker erforderlich ist, so sind beta1-selektive Betablocker zu bevorzugen.

Bisoprolol sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ist eine Therapie mit Bisoprolol erforderlich, so müssen 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 sind in der Regel innerhalb der ersten 3 Lebenstage zu erwarten.

Acetylsalicylsäure

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung ungünstig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und

Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen stieg von unter 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit Dosis und Dauer der Therapie ansteigt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu einem Anstieg von Abgängen vor und nach der Implantation sowie embryofetaler Letalität führte. Daneben wurde über einen Anstieg der Inzidenz verschiedener Fehlbildungen, unter anderem kardiovaskulärer, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organbildung einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.
Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons sollte Acetylsalicylsäure nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Acetylsalicylsäure bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder die sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Niedrige Dosen (bis einschließlich 100 mg/Tag):

Klinische Studien zeigen, dass Dosen von bis zu 100 mg Acetylsalicylsäure/Tag für eine eingeschränkte geburtshilfliche Anwendung, die eine spezielle Überwachung erfordern, sicher erscheinen.

Dosen von über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag:

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Dosen über 100 mg/Tag bis zu 500 mg/Tag vor. Daher gelten die nachstehenden Empfehlungen für Dosen von 500 mg/Tag und darüber auch für diesen Dosisbereich.

Dosen von 500 mg/Tag und mehr:

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Daher sollte Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur verabreicht werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Wenn Acetylsalicylsäure von einer Frau, die versucht, schwanger zu werden, oder während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Acetylsalicylsäure ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acetylsalicylsäure sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandin-Synthese-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung (siehe zuvor)

Außerdem können Prostaglandin-Synthese-Hemmer zum Ende der Schwangerschaft sowohl die Mutter als auch das Neugeborene folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann.
- Hemmung von Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Acetylsalicylsäure bei Dosen von 100 mg/Tag und höher während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dosen bis einschließlich 100 mg/Tag dürfen nur unter strenger geburtshilflicher Überwachung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bisoprolol in die Muttermilch des Menschen übergeht. Salicylate und ihre Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Vom Stillen während der Einnahme dieses Arzneimittels wird daher abgeraten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
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 zu Beginn der Behandlung sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bisoprolol
Die folgenden Daten beruhen auf bisherigen Erfahrungen mit Bisoprolol:

Untersuchungen

Selten: erhöhte Triglycerid-Werte, erhöhte Leberenzymwerte (ALAT, ASAT)

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, Verstärkung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz, AV-Erregungsleitungsstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen

Augenerkrankungen

Selten: verminderter Tränenfluss (ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten)
Sehr selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit*
Gelegentlich: Asthenie

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*
Selten: Synkope

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (Jucken, Flush, Exanthem)
Sehr selten: Betablocker können eine Psoriasis auslösen, verschlechtern oder zu psoriasiformen Exanthemen führen, Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe

Gefäßerkrankungen

Häufig: Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten
Gelegentlich: Hypotonie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Depression
Selten: Albträume, Halluzinationen

*Diese Erscheinungen treten insbesondere zu Beginn der Behandlung auf. Sie sind im Allgemeinen leichterer Art und verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

Acetylsalicylsäure
Die Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig und beruhen auf der pharmakologischen Wirkung von Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 5.1). Die meisten Nebenwirkungen sind mit dem Magen-Darm-Trakt verbunden.

Patienten mit bekannten Allergien oder Asthma haben ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen. Es kann eine Kreuz-Überempfindlichkeit gegen andere NSAR entstehen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: erhöhte Blutungsneigung
Gelegentlich: Blut im Urin
Selten: hämorrhagisches Syndrom (Nasenbluten, Zahnfleischbluten, blutiges Erbrechen und Blutverlust über die Faeces usw.), Thrombozytopenie, Granulozytose, aplastische Anämie
Nicht bekannt: Fälle von Blutungen mit verlängerter Blutungszeit wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten und stärkere Menstruation. Die Symptome können über 4 – 8 Tage nach Absetzen der Acetylsalicylsäure anhalten. Daher besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen.
Bestehende (Hämatemesis, Melaena) oder nicht sichtbare gastrointestinale Blutungen, die zu Eisenmangelanämie führen können (häufiger bei höherer Dosierung).

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Hypoglykämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperurikämie

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: intrakranielle Blutungen, Schwindelanfall
Nicht bekannt: Vertigo, Kopfschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Dyspnoe
Selten: Bronchospasmus, Asthmaanfälle

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: verminderte Hörvermögen, Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Selten: hämorrhagische Vaskulitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Menorrhagie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastritis, Dyspepsie, leichter bis mäßiger Blutverlust im Gastrointestinaltrakt. Bei längerer oder wiederholter Anwendung kann dieser Blutverlust zu Anämie führen.
Selten: schwere gastrointestinale Blutungen, Übelkeit, Erbrechen
Nicht bekannt: gastrische oder duodenale Ulzera und Perforation, Durchfall

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberinsuffizienz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria
Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Purpura, Erythema nodosum, Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: akutes Nierenversagen, insbesondere bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz, Herzdekompensation, nephrotischem Syndrom oder begleitender Behandlung mit Diuretika; Salz- und Wasserretention

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Verschlimmerung der allergischen Symptome einer Nahrungsmittelallergie

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisoprolol
Die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung eines β-Blockers sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Hypoglykämie. Bisher sind einige wenige Fälle einer Überdosierung (maximal: 2000 mg) mit Bisoprolol berichtet worden. Diese Patienten waren bradykard und hypoton. Alle Patienten haben sich erholt. Die Empfindlichkeit gegenüber hohen Bisoprolol-Einzeldosen zeigt eine große interindividuelle Streuung und Patienten mit Herzinsuffizienz reagieren möglicherweise sehr empfindlich.

Generell sollte bei einer Überdosierung 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 Betablocker, 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 das Legen eines transvenösen Herzschrittmachers 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 transvenöser Herzschrittmacher gelegt werden.

Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz: Intravenöse Gabe von Diuretika, inotropen Medikamenten sowie Vasodilatatoren

Bronchospasmen: Verabreichung von Bronchodilatatoren, wie z. B. Isoprenalin, beta2-Sympathomimetika als Aerosol (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) und/oder Aminophyllin i. v.

Hypoglykämie: Intravenöse Gabe von Glucose

Acetylsalicylsäure
Eine Überdosierung ist aufgrund des geringen Acetylsalicylsäuregehaltes in diesem Arzneimittel unwahrscheinlich. Eine Intoxikation (versehentliche Überdosis) bei sehr kleinen Kindern oder eine therapeutische Überdosis bei älteren Menschen kann sich jedoch wie folgt zeigen: Die folgenden Anzeichen sind mit einer mäßigen Intoxikation verbunden: Schwindelanfall, Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheit, Vertigo, Taubheit, Schwitzen, warme Extremitäten mit Hemmimpulsen, erhöhte Atemfrequenz, Hyperventilation und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen).

Bei starker Intoxikation treten schwerwiegende Störungen des Säure-Base-Gleichgewichts auf. Zunächst tritt Hyperventilation auf, die eine respiratorische Alkalose zur Folge hat. Aufgrund der Unterdrückung des Atmungszentrums entsteht eine respiratorische Azidose. Zudem tritt Salicylat-bedingt eine metabolische Azidose auf. Die Azidose kann den Salicylat-Transfer über die Blut-Hirn-Schranke erhöhen. Da Kinder, Säuglinge und Babys häufig erst untersucht werden, wenn sie ein fortgeschrittenes Intoxikationsstadium erreicht haben, befinden sie sich normalerweise im Azidosestadium. Außerdem können die folgenden Symptome auftreten: Hyperthermie und Schweißausbrüche, die eine Dehydrierung zur Folge haben, Ruhelosigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen und Hypoglykämie. Eine Unterdrückung des Nervensystems kann zum Koma, Herz-Kreislauf-Kollaps oder Atemstillstand führen. Die letale Dosis von Acetylsalicylsäure beträgt 25 – 30 Gramm. Salicylat-Plasmaspiegel über 300 mg/l (1,67 mmol/l) weisen auf eine Intoxikation hin.

Wenn eine toxische Dosis eingenommen wurde, ist eine stationäre Aufnahme erforderlich. Im Falle einer mittelschweren Intoxikation sollte versucht werden, den Patienten zum Erbrechen zu bringen. Führt dies nicht zum Erfolg, kann eine Magenspülung versucht werden. Danach sind Aktivkohle (Adsorbens) und Natriumsulfat (Laxativ) zu verabreichen. Der Urin sollte drei Stunden lang mit 250 mmol $NaHCO_3$ alkalisiert werden und dabei sollte der Urin-pH-Wert überprüft werden. Bei schweren Intoxikationen ist eine Hämodialyse zu bevorzugen. Andere Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Rezeptorenblocker; Bisoprolol-Kombination;
ATC-Code: C07FX04

Bisoprolol ist ein starker, hochselektiver ß1-Adrenorezeptorenblocker. Die Wirkungsweise bei Bluthochdruck ist unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Bisoprolol deutlich die Plasma-Renin-Aktivität senkt. Bei Patienten mit Angina pectoris reduziert die Blockade der ß1-Rezeptoren die Herzarbeit und damit den Sauerstoffbedarf. Daher ist Bisoprolol wirk-

sam bei der Beseitigung oder Verringerung von Symptomen.

Acetylsalicylsäure hemmt die Thrombozytenaktivierung: Über eine Blockierung der Thrombozyten-Cyclooxygenase durch Acetylierung hemmt sie die Synthese von Thromboxan-A2, einer körpereigenen aktivierenden Substanz, die von den Thrombozyten freigesetzt wird und eine Rolle bei Komplikationen atheromatöser Läsionen spielt.
Wiederholt verabreichte Dosierungen zwischen 20 und 325 mg führen zu einer 30 bis 95%igen Hemmung der Enzymaktivität.

Aufgrund der Irreversibilität der Bindung hält die Wirkung über die Lebensdauer eines Thrombozyten (7 – 10 Tage) an. Die hemmende Wirkung erschöpft sich bei längerfristiger Behandlung nicht, und die enzymatische Aktivität setzt nach Erneuerung der Thrombozyten 24 – 48 Stunden nach Unterbrechung der Behandlung allmählich wieder ein.

Acetylsalicylsäure verlängert die Blutungszeit durchschnittlich um etwa 50 bis 100 %, wobei allerdings individuelle Schwankungen zu beobachten sind.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen möglicherweise die Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmt, wenn beide zur gleichen Zeit gegeben werden. In einer Studie trat eine verminderte Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan oder die Thrombozytenaggregation ein, wenn eine Einzeldosis von Ibuprofen 400 mg innerhalb von 8 Stunden vor oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Dosis Acetylsalicylsäure mit sofortiger Freisetzung (81 mg) eingenommen wurde. Die begrenzte Datenlage und die Unsicherheiten bezüglich einer Übertragung von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation implizieren jedoch, dass keine sicheren Schlussfolgerungen für eine regelmäßige Anwendung von Ibuprofen gezogen werden können, und bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen wird eine klinisch relevante Wirkung nicht als wahrscheinlich angesehen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Verpflichtung zurückgestellt, Studienergebnisse mit BisoASS APONTIS Kapseln in allen Untergruppen der pädiatrischen Population bei essenzieller (primärer) Hypertonie, sekundärer Hypertonie und Angina pectoris einzureichen. Siehe Abschnitt 4.2 zu Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bisoprolol
Nach oraler Gabe wird Bisoprolol resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 90 %. Die Plasmaeiweißbindung von Bisoprolol liegt bei ca. 30 %. Das Verteilungsvolumen beträgt 3,5 l/kg. Die Gesamt-Clearance beträgt ca. 15 l/h. Entsprechend der Plasmahalbwertszeit von 10 – 12 Stunden wird eine Wirkungsdauer von 24 Stunden bei einmal täglicher Gabe erzielt.

Bisoprolol wird über zwei Wege aus dem Körper eliminiert. Die Substanz wird zu 50 % in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt, die anschließend renal ausgeschieden werden. Die verbleibenden 50 % werden in unveränderter Form über die Nieren eliminiert. Da die Elimination zu gleichen Teilen über die Leber und die Niere erfolgt, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erforderlich. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Die Pharmakokinetik von Bisoprolol ist linear und altersunabhängig.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III) ist der Plasmaspiegel von Bisoprolol höher und die Halbwertszeit länger als bei gesunden Probanden. Bei einer täglichen Dosis von 10 mg beträgt die maximale Steady-State-Plasmakonzentration 64 ± 21 ng/ml und die Halbwertszeit 17 ± 5 Stunden.

Acetylsalicylsäure
Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach ca. 50 Minuten (t_{max}) erreicht. Der Hauptresorptionsort ist der proximale Dünndarm. Ein wesentlicher Anteil der Dosis wird jedoch bereits während des Resorptionsprozesses in der Darmwand zu Salicylsäure hydrolysiert.

Der Hydrolysegrad ist abhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Acetylsalicylsäure (niedrigere Plasmakonzentrationen), reduziert sie jedoch nicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Acetylsalicylsäure beträgt ca. 0,16 l/kg Körpergewicht. Das erste Umwandlungsprodukt der Acetylsalicylsäure, die Salicylsäure, ist zu über 90 % an das Plasmaprotein, hauptsächlich Albumin, gebunden. Salicylsäure diffundiert langsam in die Synovialflüssigkeit, überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Acetylsalicylsäure wird in erster Linie zu Salicylsäure hydrolysiert.

Acetylsalicylsäure besitzt eine kurze Halbwertszeit von ungefähr 15 – 20 Minuten.

Anschließend wird Salicylsäure hauptsächlich in Glycin- und Glucuronsäurekonjugate sowie Spuren von Gentisinsäure umgewandelt. Bei höheren therapeutischen Dosen ist die Metabolisierungskapazität der Salicylsäure bereits überschritten und die pharmakokinetischen Daten sind nicht linear.

Dies führt zu einer Verlängerung der scheinbaren Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure von wenigen Stunden bis zu ungefähr 24 Stunden.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die tubuläre Rückresorption von Acetylsalicylsäure ist vom pH-Wert abhängig. Der Anteil der ausgeschiedenen Menge an unveränderter Acetylsalicylsäure kann sich durch Alkalisierung des Urins von etwa 10 % auf etwa 80 % erhöhen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisoprolol
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie von anderen Betablockern bekannt, zeigten sich für Bisoprolol bei hohen Dosen gewisse maternal- (herabgesetzte Nahrungsaufnahme und Gewichtsabnahme) und embryo-/fetotoxische Effekte häufigere Resorptionen, verminderte Geburtsgewicht der Nachkommen, verzögerte körperliche Entwicklung), aber keine teratogenen Wirkungen.

Acetylsalicylsäure
In Untersuchungen an Ratten wurden bei der Verabreichung von Acetylsalicylsäure in maternotoxischen Dosierungen Fetotoxizität und teratogene Wirkungen beobachtet. Die klinische Bedeutung ist unbekannt, da die in nicht klinischen Studien angewendeten Dosierungen sehr viel höher (mindestens das 7-fache) sind als die empfohlene Höchstdosis bei gezielt kardiovaskulären Indikationen.

Studien an der Ratte und Maus ergaben keinen kanzerogenen Effekt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Acetylsalicylsäure-Tablette:
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Talkum
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E 322)
Xanthangummi
Bisoprolol-Pulver:
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Blisterpackung mit Aluminium-Folie

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Deutschland
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BisoASS APONTIS 5 mg/100 mg Hartkapseln: 2204938.00.00
BisoASS APONTIS 10 mg/100 mg Hartkapseln: 2204939.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt