

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Bisoprolol/amlodipin Krka 5 mg/5 mg tablete  
 Bisoprolol/amlodipin Krka 5 mg/10 mg tablete  
 Bisoprolol/amlodipin Krka 10 mg/5 mg tablete  
 Bisoprolol/amlodipin Krka 10 mg/10 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Bisoprolol/amlodipin Krka 5 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### Bisoprolol/amlodipin Krka 5 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### Bisoprolol/amlodipin Krka 10 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### Bisoprolol/amlodipin Krka 10 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

5 mg/5 mg tablete: bele, okrogle, obojestransko izbočene tablete s prirezanimi robovi (premer: 6,7-7,1 mm, debelina: 3,0-5,0 mm).

5 mg/10 mg tablete: bele, okrogle, obojestransko rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi in z vtisnjeno oznako CS na eni strani (premer: 10,0-10,2 mm, debelina: 3,4-5,0 mm).

10 mg/5 mg tablete: bele, ovalne, obojestransko izbočene tablete z zarezo na eni strani (dolžina: 13,0-13,3 mm, širina: 8 mm, debelina: 3,4-5,0 mm). Zareza ni namenjena delitvi tablete.

10 mg/10 mg tablete: bele, okrogle, obojestransko rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi in z zarezo na eni strani (premer: 10,0-10,2 mm, debelina: 3,4-5,0 mm). Zareza ni namenjena delitvi tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bisoprolol/amlodipin Krka je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, ki že imajo ustrezno uravnan krvni tlak s sočasnim jemanjem bisoprolola in amlodipina (v obliki dveh ločenih tablet) v enakih velikostih odmerkov, kot so navzoče v fiksni kombinaciji.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

PI_Text035777_2	- Updated:	Page 1 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka je ena tableta na dan.

Zdravilo s fiksno kombinacijo učinkovin v eni tableti ni primerno za začetno zdravljenje.

Pred prehodom na zdravljenje z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka mora biti krvni tlak bolnikov ustrezno uravnan z jemanjem stalnih odmerkov posameznih učinkovin, ki ju bolnik jemlje sočasno v obliki ločenih tablet. Izbor odmerka zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka naj temelji na osnovi odmerkov posameznih učinkovin, ki ju bolnik jemlje ob času prehoda na zdravilo Bisoprolol/amlodipin Krka.

Če je treba iz katerega koli razloga (npr. na novo diagnosticirana povezana bolezen, sprememba stanja bolnika ali zaradi medsebojnega delovanja zdravil) spremeniti odmerek katere od učinkovin v fiksni kombinaciji, mora biti nov odmerek določen s pomočjo ločenih učinkovin (s ponovnim jemanjem učinkovin v ločenih tabletah).

Nenadna ukinitvev zdravljenja ni priporočljiva in lahko vodi v akutno poslabšanje bolnikovega stanja.

### Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Amlodipina se z dializo ne da odstraniti. Amlodipin je treba dajati še posebej previdno bolnikom, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) dnevni odmerek bisoprolola ne sme preseči 10 mg.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljiv režim odmerjanja ni določen, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki na spodnji meji razpona odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter dnevni odmerek bisoprolola ne sme preseči 10 mg.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, mlajših od 18 let.

### Način uporabe

Tablete zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka je treba jemati zjutraj, s hrano ali na tešče. Pogoltniti jih je treba z nekaj tekočine in se jih ne sme žvečiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

PI_Text035777_2	- Updated:	Page 2 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Povezane z bisoprololom:

- akutno srčno popuščanje ali med epizodami poslabšanja srčnega popuščanja, ki zahteva intravensko inotropno zdravljenje,
- kardiogeni šok,
- atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- bolezen sinusnega vozla,
- sinoatrialni blok,
- simptomatska bradikardija,
- simptomatska hipotenzija,
- huda bronhialna astma,
- hude oblike periferne arterijske okluzivne bolezni ali Raynaudovega sindroma,
- nezdravljeni feokromocitom (glejte poglavje 4.4),
- presnovna acidoza.

#### Povezane z amlodipinom:

- huda hipotenzija,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

#### Povezane z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka:

- preobčutljivost na bisoprolol, amlodipin, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo zdravljenja z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka zaradi bisoprolola ne smemo ukiniti nenadoma, razen kadar je to nedvoumno indicirano, saj lahko takšna ukinitve povzroči prehodno poslabšanje srčne bolezni.

Pri uvajanju in prenehanju zdravljenja z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka je, zaradi bisoprolola, potrebno redno spremljanje.

Zdravilo Bisoprolol/amlodipin Krka moramo zaradi bisoprolola uporabljati previdno pri:

- sladkorni boleznimi z velikimi nihanjem vrednosti glukoze v krvi; simptomi hipoglikemije so lahko prikriti;
- strogem postu;
- potekajočem desenzibilizacijskem zdravljenju. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko bisoprolol poveča tako občutljivost na alergene kot tudi resnost anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z adrenalinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka.
- atrioventrikularnem bloku prve stopnje;
- Prinzmetalovi angini pectoris: Poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki beta 1 selektivnosti ni možno povsem izključiti napadov angine pectoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino.
- periferni arterijski okluzivni bolezni. Zlasti na začetku zdravljenja se lahko simptomi poslabšajo.

Kombinacija bisoprolola z zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa, antiaritmiki skupine I in antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, običajno ni priporočljiva; za podrobnejše informacije glejte poglavje 4.5.

#### Bolniki, ki prejmejo splošno anestezijo

PI_Text035777_2	- Updated:	Page 3 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki prejmejo splošno anestezijo, blokada adrenergičnih receptorjev beta zmanjša pojavnost aritmij in miokardne ishemije med indukcijo in intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno velja priporočilo, da se vzdrževalno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta v obdobju pred kirurškim posegom nadaljuje. Če bolnik prejema antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, mora biti anesteziist s tem seznanjen, saj obstaja možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, kar lahko vodi v bradiaritmije, oslabitev refleksne tahikardije in zmanjšanja refleksne sposobnosti telesa za kompenzacijo izgube krvi. Če se zdravnik odloči, da je treba pred operacijo zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prekiniti, je treba to storiti postopoma in s prekinitvijo zaključiti približno 48 ur pred anestezijo.

#### Bolniki z bronhialno astmo ali drugimi kroničnimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi

Čeprav imajo selektivni (beta 1) antagonisti adrenergičnih receptorjev beta manj učinka na funkcijo pljuč kot neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, se je potrebno njihovi uporabi, tako kot uporabi vseh antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, pri bolnikih z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi izogibati razen, če obstajajo nepremostljivi medicinski razlogi za njihovo uporabo. Če taki razlogi obstajajo, je treba zdravilo Bisoprolol/amlodipin Krka uporabljati previdno. Pri bolnikih z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi je treba zdravljenje z bisoprololom začeti z najmanjšim možnim odmerkom in bolnike skrbno spremljati, če se pri njih pojavijo novi simptomi (npr. dispneja, nezmožnost telovadbe, kašelj). Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih, ki lahko povzročajo simptome, je treba bolniku sočasno predpisati zdravljenje z bronhodilatatorji. Pri bolnikih z astmo lahko občasno pride do zvečanja upora v dihalnih poteh, zato bo morda treba odmerke agonistov adrenergičnih receptorjev beta2 zvečati.

#### Bolniki z luskavico

Bolnikom z luskavico ali z luskavico v anamnezi lahko dajemo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol), samo če pred tem dobro pretehtamo koristi in tveganja.

#### Bolniki s feokromocitomom

Bolniki s feokromocitomom lahko jemljejo bisoprolol šele po predhodni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa.

#### Tirotoksikoza

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

#### Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista dokazani.

#### Bolniki s srčnim popuščanjem

Zaradi amlodipina je treba bolnike s srčnim popuščanjem zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom primerjani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za prihodnje srčnožilne dogodke in umrljivost.

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za odmerjanje niso bila izoblikovana. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih na spodnji meji razpona odmerjanja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bo morda potrebno počasno povečevanje odmerka in skrbno spremljanje.

#### Uporaba pri odpovedi ledvic

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

amlodipina v plazmi niso sorazmerne s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Povezano z bisoprololom

##### *Kombinacije, ki niso priporočljive*

Zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega in v manjši meri diltiazemskega tipa: negativen vpliv na kontraktlnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, lahko povzroči močno hipotenzijo in atrioventrikularni blok.

Antihipertenzivi z delovanjem na osrednje živčevje, kot so klonidin in drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin): ob sočasni uporabi antihipertenzivov, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko pride do zmanjšanja centralnega simpatičnega tonusa (zmanjšanje srčne frekvence in minutnega volumna srca, vazodilatacija) in s tem poslabšanja srčnega popuščanja. Nenadna ukinitvev zdravljenja, še zlasti pred prenehanjem jemanja antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav povratne hipertenzije.

##### *Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost*

Zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, kot sta felodipin in nifedipin: sočasna uporaba lahko poveča tveganje za hipotenzijo; pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne moremo izključiti večjega tveganja za nadaljnje poslabšanje črpalne funkcije prekata.

Antiaritmična zdravila skupine I (npr. kinidin, dizopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja in negativni inotropni učinek sta lahko povečana.

Antiaritmična zdravila skupine III (npr. amjodaron): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko povečan.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta z lokalnim delovanjem (npr. kapljice za oko za zdravljenje glavkoma) lahko prispevajo k sistemskim učinkom bisoprolola.

Parasimpatomimetiki: sočasna uporaba lahko podaljša čas atrioventrikularnega prevajanja in poveča tveganje za bradikardijo.

Inzulin in peroralni antidiabetiki: učinek na zniževanje ravni sladkorja v krvi se okrepi. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečano tveganje za hipotenzijo (za podrobnejše informacije o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4.).

Digitalisovi glikozidi: upočasnitev srčnega utripa, podaljšan čas atrioventrikularnega prevajanja.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): ta zdravila lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.

Simpatikomimetiki beta (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija z bisoprololom lahko zmanjša

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

učinek obeh učinkovin.

Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako adrenergične receptorje beta kot adrenergične receptorje alfa (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija z bisoprololom lahko razkrije z adrenergičnimi receptorji alfa posredovane vazokonstriktorne učinke teh zdravil, kar povzroči povišanje krvnega tlaka. Tovrstne interakcije naj bi bile pogostejše z neselektivnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba z antihipertenzivi ter z drugimi zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

#### Kombinacije, o katerih je treba razmisliti

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

Zaviralci monoaminooksidaze (razen zaviralcev MAO-B): okrepljen hipotenziven učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vendar tudi tveganje za hipertenzivno krizo.

#### Povezano z amlodipinom

##### Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, kar poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4: ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Klaritromicin: klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin sočasno z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

##### Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus: obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenim s takrolimusom, potrebno spremljanje ravni takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

potrebno.

Simvastatin: sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: študij medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah niso izvedli, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje najmanjših (doseženih tik pred dajanjem naslednjega odmerka) koncentracij ciklosporina (za povprečno 0–40 %). Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejema amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina in po potrebi zmanjšati odmerek ciklosporina.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravila Bisoprolol/amlodipin Krka se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Farmakološki učinki bisoprolola lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenčka. Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo skozi placento, kar je bilo povezano z zaviranjem rasti, intrauterino smrtjo, splavom ali prezgodnjim porodom. Pri plodu in novorojenčku se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta nujno potrebno, je bolje izbrati selektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta<sub>1</sub>.

Bisoprolol se ne sme jemati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če se oceni, da je zdravljenje z bisoprololom nujno, je treba spremljati uteroplacentarni krvni pretok in rast ploda. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod je treba razmisliti o drugi obliki zdravljenja. Novorojenčka je treba skrbno spremljati. Na splošno lahko simptome hipoglikemije in bradikardije pričakujemo v prvih treh dneh po rojstvu.

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku ni dokazana. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

##### Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Dojenje ni priporočljivo med zdravljenjem z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka.

##### Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Bisoprolol/amlodipin Krka ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni zmanjšal sposobnosti za vožnjo, vendar pa je lahko zaradi individualnih razlik v reakcijah na učinkovino sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev kljub temu zmanjšana. To je treba upoštevati predvsem na začetku zdravljenja in ob zamenjavi zdravila, pa tudi ob sočasnem uživanju alkohola.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavljajo omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

#### 4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost pojavljanja	
		bisoprolol	amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitopenija, trombocitopenija	–	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	–	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	–	zelo redki
Psihiatrične motnje	motnje spanja (nespečnost), depresija	občasni	občasni
	nočne more, halucinacije	redki	–
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	–	občasni
	zmedenost	–	redki
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	pogosti	pogosti
	sinkopa	redki	občasni
	somnolenca	–	pogosti
	tremor, motnje v zaznavanju okusa, hipestezija, parestezija	–	občasni
	hipertonija, periferna nevropatija	–	zelo redki
	ekstrapiramidna motnja	–	neznana pogostnost
Očesne bolezni	zmanjšano solzenje (previdnost pri bolnikih, ki nosijo leče)	redki	–
	konjunktivitis	zelo redki	–
	motnje vida (vključno z diplopijo)	–	pogosti
Ušesne bolezni,	okvara sluha	redki	–



1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vkjučno z motnjami labirinta	tinitus	–	občasni
Srčne bolezni	bradikardija	občasni	–
	poslabšanje srčnega popuščanja	občasni	–
	motnje AV prevajanja	občasni	–
	palpitacije	–	pogosti
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	–	občasni
	miokardni infarkt		zelo redki
Žilne bolezni	občutek hladnih ali otrplih okončin	pogosti	–
	navali rdečice	–	pogosti
	hipotenzija	občasni	občasni
	vaskulitis	–	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali z obstruktivno boleznijo dihal v anamnezi	občasni	–
	alergijski rinitis	redki	–
	dispneja	–	pogosti
	kašelj, rinitis	–	občasni
Bolezni prebavil	navzea, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)	pogosti	pogosti
	bolečine v trebuhu, dispepsija	–	pogosti
	bruhanje	pogosti	občasni
	suha usta	–	občasni
	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni	–	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	redki	zelo redki
	zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov (najpogosteje v povezavi s holestazo)	–	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivostne reakcije (pruritus, rdečica, eksantem)	redki	–
	alopecija (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo ali poslabšajo luskavico ali povzročijo pojav luskavici podobnega izpuščaja)	zelo redki	občasni
	purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, pruritus, eksantem, urtikarija	–	občasni
	angioedem, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzibilnost	–	zelo redki
	izpuščaj	redki	občasni
	toksična epidermalna nekroliza	–	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična šibkost	občasni	–
	otekanje gležnjev	–	pogosti
	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu	–	občasni
	mišični krči	občasni	pogosti
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, zvečana pogostnost uriniranja	–	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	redki	občasni
	ginekomastija	–	občasni

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	občasni	pogosti
	utrujenost	pogosti	pogosti
	edem	–	zelo pogosti
	bolečine v prsnem košu, bolečine, splošno slabo počutje	–	občasni
Preiskave	zvišane vrednosti trigliceridov, zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, ASAT)	redki	–
	zvečanje ali zmanjšanje telesne mase	–	občasni

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### Simptomi

Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Do sedaj so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja bisoprolola (največ 2000 mg) pri bolnikih s hipertenzijo in/ali koronarno boleznijo srca. Pojavila se je bradikardija in/ali hipotenzija. Vsi bolniki so okrevali. Občutljivost na enkratni velik odmerek bisoprolola je zelo različna pri vsakem posamezniku; bolniki s srčnim popuščanjem so verjetno zelo občutljivi.

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno daljši časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka, vključno s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

##### Zdravljenje

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje z zdravilom Bisoprolol/amlodipin Krka prekiniti in bolniku zagotoviti podporno in simptomatsko zdravljenje. Na osnovi pričakovanih farmakoloških delovanj in priporočil za druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba upoštevati naslednje splošne ukrepe, ko so le-ti klinično upravičeni.

**Bradikardija:** dajemo intravenski atropin. Če je odziv neustrezen, lahko previdno dajemo izoprenalin ali drugo učinkovino s pozitivnimi kronotropnimi lastnostmi. V nekaterih okoliščinah bo mogoče treba vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

**Hipotenzija:** treba je dati intravenske tekočine in vazopresorje. Koristen je lahko intravenski glukagon.

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčnožilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in uravnavi krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravenski kalcijev glukonat je lahko koristen pri nevtralizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

Atrioventrikularni blok (druge ali tretje stopnje): bolnike moramo skrbno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali vstaviti transvenski srčni spodbujevalnik.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: dajemo i.v. diuretike, inotropne učinkovine, vazodilatatorje.

Bronhospazem: dajemo bronhodilatatorje, kot so izoprenalin, simpatikomimetiki beta2 in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: dajemo i.v. glukozo.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Maloštevilni podatki kažejo, da se bisoprolol težko odstrani z dializo. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bo koristila.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C07FB07.

#### Bisoprolol

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta1 brez intrinzičnega stimulativnega delovanja in brez bistvenega delovanja na stabilizacijo membran. Ima le majhno afiniteto do adrenergičnih receptorjev beta2 gladkega mišičja bronhijev in žil ter adrenergičnih receptorjev beta2, ki so povezani z regulacijo presnove. Zato na splošno ni pričakovati, da bo bisoprolol vplival na upor v dihalnih poteh in presnovne učinke, posredovane preko adrenergičnih receptorjev beta2. Selektivnost bisoprolola za receptorje beta1 sega preko razpona terapevtskega odmerka.

Pri akutni uporabi pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo brez kroničnega srčnega popuščanja bisoprolol upočasni srčni utrip in zmanjša utripni volumen ter s tem minutni volumen srca ter porabo kisika. Pri kronični uporabi se sprva povečan periferni upor zmanjša.

#### Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov, ki sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vstop kalcijevih ionov skozi membrano v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem učinku na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v celoti pojasnili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pectoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, čas do začetka pojava angine pectoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostnost napadov angine pectoris kot porabo tablet gliceriltrinitrata.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali spremembami ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

#### Farmakodinamični učinki fiksne kombinacije

Ta fiksna kombinacija deluje antihipertenzivno preko dveh komplementarnih mehanizmov delovanja obeh učinkovin: vazoselektivnega učinka zaviralca kalcijevih kanalčkov amlodipina (zmanjšanje periferne upora) in kardioselektivnega učinka antagonista adrenergičnih receptorjev beta bisoprolola (zmanjšanje minutnega volumna srca).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija, porazdelitev

#### *Bisoprolol*

Po peroralni uporabi se bisoprolol absorbira, njegova biološka uporabnost pa znaša približno 90 %. Volumen porazdelitve je 3,5 l/kg. Približno 30 % bisoprolola se veže na beljakovine v plazmi.

#### *Amlodipin*

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

### Biotransformacija, izločanje

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol se iz telesa odstranjuje po dveh poteh. 50 % se v jetrih pretvori v neaktivne presnovke, ki se izločijo skozi ledvice. Preostalih 50 % se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovni čas v plazmi znaša 10–12 ur.

#### *Amlodipin*

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči z urinom.

#### Linearnost/nelinearnost

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti bolnika.

#### Okvara jeter in ledvic

Bisoprolol se v enakem obsegu izloča skozi jetra in ledvice, zato njegovega odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter ali blago ali zmerno insuficienco ledvic običajno ni treba prilagajati.

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju vrednosti AUC za približno 40–60 %.

#### Starejši bolniki

Čas za doseganje največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju vrednosti AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje vrednosti AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Bisoprolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Tako kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol v velikih odmerkih povzročil toksičnost pri materah (zmanjšan vnos hrane in zmanjšanje telesne mase) in zarodku/plodu (povečana pojavnost resorpcije, nižja porodna masa mladičev, upočasnen telesni razvoj), ne pa tudi teratogenega učinka.

#### Amlodipin

##### *Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja*

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

##### *Okvara plodnosti*

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* v mg/m<sup>2</sup> izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

##### *Kancerogenost, mutagenost*

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al folija): 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 tablet, v kartonasti škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02193/001-044

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 6. 2016

1.3.1	Bisoprolol/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 12. 2020

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8. 9. 2022