

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz 5 mg/100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata in 100 mg acetilsalicilne kisline. Pomožna snov z znanim učinkom: lecitin (sojin).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Bela kapsula z natisnjeno oznako 5/100, velikost 1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, ki so bili predhodno stabilizirani s posameznima učinkovinama.

Zdravljenje angine pektoris pri bolnikih, ki so bili predhodno stabilizirani s posameznima učinkovinama.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule za peroralno uporabo.
Ena kapsula na dan.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna, čeprav lahko pri nekaterih bolnikih zadostuje že odmerek 5 mg bisoprolola na dan.

Okvara ledvic ali jeter

Zaradi vsebnosti acetilsalicilne kisline je zdravilo Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz kontraindicirano pri bolnikih s hudo insuficienco jeter ali ledvic (glejte poglavje 4.3). Pri

bolnikih z blago ali zmerno insuficienco jeter ali ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bisoprolola pri otrocih in mladostnikih ni bila ugotovljena, zato zdravila Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz ne smete uporabljati pri otrocih ali mladostnikih.

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje z bisoprololom je običajno dolgotrajno.

Zdravljenja z bisoprololom ne smemo naglo prekiniti, ker to lahko vodi do prehodnega poslabšanja stanja.

Predvsem pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, zdravljenja ne smemo prekiniti nenadoma. Priporočamo postopno zmanjševanje dnevnega odmerka.

4.3. Kontraindikacije

To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za bisoprolol,
- s preobčutljivostjo za spojine salicilne kisline ali zaviralce prostaglandinske sintetaze (npr. pri nekaterih bolnikih z astmo, ki bi lahko dobili napad ali izgubili zavest, ali pri nekaterih bolnikih, kjer bi zdravilo lahko povzročilo bronhospazem, rinitis in urtikarijo) in s preobčutljivostjo za katero koli pomožno snov,
- z akutnim srčnim popuščanjem ali epizodami dekompenzacije srčnega popuščanja, zaradi katerih je potrebna i.v. inotropna terapija,
- s kardiogenim šokom,
- s sinoatrialnim blokom,
- s sindromom sinusne disfunkcije,
- z AV blokom druge ali tretje stopnje (brez srčnega spodbujevalnika),
- s simptomatično bradikardijo,
- s simptomatično hipotenzijo,
- s hudo bronhialno astmo ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s hudimi oblikami periferne arterijske okluzivne bolezni in Raynaudovim sindromom,
- z nezdravljenim feokromocitomom (glejte poglavje 4.4),
- z metabolno acidozo,
- z želodčnimi simptomi ali pri bolnikih, ki so imeli želodčne bolečine pri jemanju tega zdravila v preteklosti,
- s peptičnim ulkusom ali z anamnezo peptičnega ulkusa in/ali krvavitve v želodcu in črevesju, ali pri bolnikih z drugimi vrstami krvavitev, npr. možgansko-žilno krvavitvijo,
- s hudo insuficienco jeter ali ledvic,
- s hemoragično diatezo ali motnjami strjevanja krvi, kot sta hemofilija in hipoprotrombinemija, in sočasno antikoagulantno terapijo,
- s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (pomanjkanjem G6Pd),
- ki uporabljajo metotreksat v odmerkih > 15 mg na teden (glejte poglavje 4.5),
- z alergijo na arašide ali sojo,
- s protinom,
- ki dojijo,
- ki uporabljajo acetilsalicilno kislino v odmerkih > 100 mg na dan v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bisoprolol

Bisoprolol je treba uporabljati previdno pri:

- sladkorni bolezni z velikimi nihanji vrednosti glukoze v krvi; simptomi hipoglikemije so lahko prikriti (npr. tahikardija, palpitacije ali potenje),
- strogem postu,
- izvajanju desenzibilizacijske terapije. Kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi bisoprolol poveča tako občutljivost za alergene kot tudi jakost anafilaktičnih reakcij. Zdravljenje z adrenalinom morda ne bo vedno zagotovilo pričakovanega terapevtskega učinka.
- AV bloku prve stopnje,
- Prinzmetalovi angini,
- periferni arterijski okluzivni bolezni, saj lahko pride do poslabšanja simptomov, še posebej na začetku zdravljenja.

Bisoprolol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris in spremljajočim srčnim popuščanjem.

Bolnikom s psoriazo ali s psoriazo v anamnezi smete predpisati antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol) le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

Pri bolnikih s feokromocitomom se sme bisoprolol uporabiti šele po blokadi adrenergičnih receptorjev alfa.

Pri bolnikih v splošni anesteziji blokada adrenergičnih receptorjev beta zmanjša incidenco aritmij in ishemije miokarda med uvajanjem anestezije in med intubacijo ter v pooperativnem obdobju. Trenutno je priporočeno vzdrževanje blokade adrenergičnih receptorjev beta tudi v perioperativnem obdobju. Anestezist mora biti seznanjen z blokado adrenergičnih receptorjev beta, ker obstaja možnost za interakcije z drugimi zdravili, ki bi lahko vodile do bradiaritmij, oslabitve refleksne tahikardije in zmanjšane refleksne kompenzacije izgube krvi. Če se izkaže, da je treba pred kirurškim posegom nujno prekiniti zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, je to treba storiti postopoma in postopek zaključiti približno 48 ur pred samo anestezijo.

Pri bronhialni astmi ali pri kakšni drugi kronični obstruktivni pljučni bolezni, ki lahko povzroča simptome, je priporočljivo sočasno bronhodilatacijsko zdravljenje. Občasno lahko pride pri bolnikih z astmo do povečanega upora v dihalnih poteh, zato lahko potrebujejo povečan odmerek agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

Kombiniranje bisoprolola z antagonisti kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa ali s centralno delujočimi antihipertenzivnimi zdravili običajno ni priporočljivo. Za podrobnejše informacije glejte poglavje 4.5.

Športniki: športniki morajo upoštevati, da to zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid preizkusa za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil.

Acetilsalicilna kislina

Sočasno zdravljenje z antikoagulantmi (derivati kumarina, heparinom) in drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (npr. antiagregacijska zdravila, protivnetna zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina) ni priporočljivo in se mu je treba na splošno izogibati. Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je potrebno pogosto spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (*International Normalised Ratio - INR*) in bolnike opozoriti, naj bodo pozorni na znake krvavitve, še posebej v prebavilih.

Acetilsalicilna kislina poveča možnosti za pojav bronhospazma ali napadov astme ali drugih preobčutljivostnih reakcij. Dejavniki tveganja so obstoječa astma, seneni nahod, nosni polipi ali kronične dihalne bolezni. Enako velja za bolnike, ki imajo alergijske reakcije na druge snovi (ki se kažejo v obliki kožnih reakcij, srbenja, urtikarije).

Bolniki z anamnezo peptične ulkusne bolezni in/ali krvavitve v prebavilih, se morajo izogibati uporabi acetilsalicilne kisline (ta lahko draži želodčno sluznico in povzroča krvavitve). Če znaki in simptomi krvavitve zaradi vsebnosti acetilsalicilne kisline ne prenehajo, lahko zdravnik ukine to zdravilo.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravila, ki lahko povečajo možnost pojava ulkusa, npr. peroralni kortikosteroidi, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in deferasiroks (glejte poglavje 4.5).

V redkih primerih so v povezavi z uporabo acetilsalicilne kisline poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (glejte poglavje 4.8).

Ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, mukoznih lezij ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz prekiniti.

Starejši bolniki so še bolj dovzetni za neželene učinke protivnetnih in protirevmatičnih zdravil, vključno z acetilsalicilno kislino, predvsem za gastrointestinalne krvavitve in perforacijo, ki sta lahko usodni. Kjer je potrebno daljše zdravljenje, se priporoča redno spremljanje bolnikov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z insuficienco jeter (ker se acetilsalicilna kislina presnavlja predvsem preko jeter, glejte poglavje 5.2) ter pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno insuficienco je treba redno opravljati teste jetrnih funkcij.

Acetilsalicilna kislina v majhnih odmerkih zmanjša izločanje sečne kisline. Zato pri bolnikih, ki so nagnjeni k zmanjšanemu izločanju sečne kisline ali ki sočasno jemljejo urikozurična zdravila, (kot so benzbromaron, probenecid ali sulfinpirazon) lahko pride do napadov protina (glejte poglavje 4.5).

V primeru zelo močnih menstruacij je treba acetilsalicilno kislino uporabljati previdno. Zaradi tveganja za podaljšan čas krvavitve ali močnejše krvavitve je najbolje, da se pred kirurškimi posegi (vključno z izdrtjem zoba) preneha jemati acetilsalicilno kislino. Dolžino prekinitve zdravljenja je treba določiti individualno za vsak primer, običajno pa traja en teden.

Pri otrocih je možna povezava med acetilsalicilno kislino in Reyevim sindromom. Reyevev sindrom je zelo redka bolezen, ki vpliva na možgane in jetra in je lahko usodna. Zato se acetilsalicilne kisline ne sme dajati otrokom, mlajšim od 16 let, razen če je posebej indicirano.

To zdravilo vsebuje sojin lecitin in je kontraindicirano pri bolnikih z alergijo na arašide ali sojo.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Bisoprolol

Kombinacije, ki niso priporočljive

Antagonisti kalcijevih kanalčkov verapamilskega tipa in v manjši meri diltiazemskega tipa: negativni učinki na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje. Intravenska uporaba verapamila pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko vodi do močne hipotenzije in atrioventrikularnega bloka.

Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin): sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivnih zdravil lahko dodatno zmanjša centralni simpatski tonus in tako vodi do zmanjšanja srčne frekvence in minutnega srčnega volumna ter do vazodilatacije. Nagla ukinitve, še posebej pred ukinitvijo antagonista adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav t.i. povratne hipertenzije.

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

Antiarritmiki razreda I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid ali propafenon): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko okrepljen pa tudi negativni inotropni učinek je lahko povečan.

Antagonisti kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, kakršna sta felodipin in amlodipin: sočasna uporaba lahko poveča tveganje za nastanek hipotenzije, pri bolnikih s srčnim popuščanjem pa ni mogoče izključiti povečanega tveganja za nadaljnje poslabševanje črpalne funkcije ventriklov.

Antiarritmiki razreda III (npr. amiodaron): učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja je lahko okrepljen.

Parasimpatikomimetiki: sočasna uporaba lahko poveča čas atrioventrikularnega prevajanja in tveganje za pojav bradikardije.

Uporaba topikalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta (npr. očesnih kapljic za zdravljenje glavkoma) lahko prispeva k sistemskim učinkom bisoprolola.

Insulin in peroralni antidiabetiki: okrepljen učinek zniževanja vrednosti sladkorja v krvi. Blokada adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije simptome hipoglikemije.

Anestetiki: oslabitev refleksne tahikardije in povečanje tveganja za hipotenzijo (za nadaljnje informacije o splošni anesteziji glejte tudi poglavje 4.4).

Srčni glikozidi (npr. digoksin): zmanjšanje srčne frekvence in povečanje časa atrioventrikularnega prevajanja.

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAR): NSAR lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek bisoprolola.

Beta simpatikomimetiki (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija z bisoprololom lahko zmanjša učinek obeh zdravil.

Simpatikomimetiki, ki aktivirajo tako beta kot alfa adrenergične receptorje (npr. noradrenalin, adrenalin): kombiniranje z bisoprololom lahko razkrije sicer prikrite vazokonstriksijske učinke teh zdravil, ki so posredovani z adrenergičnimi receptorji alfa, kar vodi do povišanja krvnega tlaka in poslabšanja intermitentne klavdikacije. Takšne interakcije veljajo za bolj verjetne pri uporabi neselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Sočasna uporaba z antihipertenzivnimi zdravili in tudi z drugimi zdravili, ki lahko nižajo krvni tlak (npr. tricikličnimi antidepresivi, barbiturati, fenotiazini), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati

Meflokin: povečano tveganje za bradikardijo.

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

Rifampicin: možno je rahlo skrajšanje razpolovne dobe bisoprolola zaradi indukcije jetrnih encimov za presnovo zdravil. Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna.

Derivati ergotamina: poslabšanje motenj perifernega krvnega obtoka.

Acetilsalicilna kislina

Uporaba več zaviralcev agregacije trombocitov, npr. acetilsalicilne kisline, nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil, tiklopidina, klopidogrela, tirofibana, eptifibatida povečuje tveganje za krvavitve. Enako velja tudi za kombinacije zaviralcev agregacije trombocitov s heparinom in njegovimi derivati (hirudinom, fondaparinuksom), peroralnimi antikoagulantami ali trombolitiki. Redno je treba spremljati klinične in biološke parametre hemostaze.

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (uporabljen v odmerkih > 15 mg na teden): kombinacija teh zdravil, t.j. metotreksata in acetilsalicilne kisline, poveča hematološko škodljivost metotreksata, ker acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. Sočasna uporaba metotreksata s tem zdravilom je torej kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, ki niso priporočljive

Urikozurična zdravila (benzbromaron, probenecid in sulfinpirazon): učinek izločanja sečne kisline je zmanjšan zaradi tekmovanja za izločanje sečne kisline v ledvičnih tubulih. Sočasna uporaba tega zdravila z urikozuričnimi zdravili zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih je treba pri uporabi upoštevati previdnostne ukrepe

NSAR lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Sočasna uporaba drugih NSAR z zaviralci ACE poveča nevarnost za akutno insuficienco ledvic.

Diuretiki: tveganje za akutno odpoved ledvic zaradi zmanjšanja glomerulne filtracije prek zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah. Priporoča se ustrezna hidracija bolnika in spremljanje delovanja ledvic na začetku zdravljenja.

Acetilsalicilna kislina antagonizira diuretični učinek spironolaktona.

Kortikosteroidi: sočasna uporaba steroidov lahko poveča tveganje za pojav krvavitv v prebavilih ali nastanek razjed v prebavilih.

Metotreksat uporabljen v odmerkih, manjših od 15 mg na teden: kombinacija teh zdravil, t.j. metotreksata in acetilsalicilne kisline, poveča hematološko škodljivost metotreksata, ker acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. V prvih tednih kombiniranja teh zdravil je treba vsak teden opraviti preiskavo krvne slike. Skrbnejše spremljanje je potrebno že pri rahlo okvarjenem delovanju ledvic pa tudi pri starejših bolnikih.

Heparin v kurativnih odmerkih ali pri starejših bolnikih: pri sočasni uporabi acetilsalicilne kisline in heparina v kurativnih odmerkih ali pri starejših bolnikih je navzoče povečano tveganje za krvavitve. V primeru sočasne uporabe teh zdravil je zato potrebno natančno spremljanje vrednosti INR, aPTT in/ali časa krvavitve.

Srčni glikozidi (npr. digoksin): NSAR (vključno z acetilsalicilno kislino) lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo stopnjo glomerulne filtracije (GFR - *glomerular filtration rate*) in povečajo raven srčnih glikozidov v plazmi.

Litij: acetilsalicilna kislina zmanjšuje ledvično izločanje litija, kar ima za posledico povečano koncentracijo v plazmi. Pri začetku in zaključku zdravljenja z bisoprololom in acetilsalicilno kislino se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij digoksina in litija. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Zaviralci karbonatne anhidraze (acetazolamid): lahko povzročijo hudo acidozo in povečano toksičnost za centralni živčni sistem.

Ciklosporin, takrolimus: sočasna uporaba NSAR in ciklosporina ali takrolimusa lahko poveča nefrotoksične učinke ciklosporina in takrolimusa. Pri sočasni uporabi teh zdravil in acetilsalicilne kisline je treba nadzorovati delovanje ledvic.

Valproat: poročali so, da acetilsalicilna kislina zmanjša vezavo valproata na serumske albumin in s tem povečuje proste plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Fenitoin: salicilat zmanjša vezavo fenitoina na plazemski albumin. To lahko privede do zmanjšanja skupnih koncentracij fenitoina v plazmi, koncentracije proste frakcije fenitoina pa so povečane. Zdi se, da koncentracija nevezane oblike, in s tem terapevtski učinek, nista bistveno spremenjena.

Ibuprofen: eksperimentalni podatki kažejo, da lahko pri sočasni uporabi ibuprofen zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi omejenosti teh podatkov in negotovosti v zvezi z ekstrapolacijo *ex vivo* podatkov na klinično situacijo, za redno uporabo ibuprofena ni mogoče narediti trdnih sklepov. Pri občasni uporabi ibuprofena so klinično pomembni učinki malo verjetni (glejte poglavje 5.1).

Če se metamizol jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, lahko zmanjša njen učinek na agregacijo trombocitov. Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za kardioprotekcijo.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Drugi antikoagulanti (kumarinski derivati, heparin v preventivnih odmerkih), drugi zaviralci agregacije trombocitov in drugi trombolitiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - *selective serotonin reuptake inhibitors*; kot sta sertralin ali paroksetin): povečano tveganje za krvavitve.

NSAR: povečano tveganje za krvavitve in za okvaro sluznice prebavil ter za večje podaljšanje časa krvavitve.

Antacidi: antacidi lahko povečajo izločanje acetilsalicilne kisline v ledvicah zaradi alkalizacije seča.

Upoštevati je potrebno inkompatibilnosti, kot so kovinske soli, karbonati in alkalni hidroksidi.

Alkohol: povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve.

Antidiabetiki, npr. sulfonilsečnine: acetilsalicilna kislina lahko poveča hipoglikemični učinek.

Metoklopramid: potencira učinek acetilsalicilne kisline.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravila Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz pri nosečnicah.

Farmakološko delovanje bisoprolola lahko povzroči škodljive učinke na nosečnost in/ali plod/novorojenčka (glejte poglavje 5.3). Na splošno antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo perfuzijo placente, kar so povezovali z zastojem rasti ploda, intrauterino smrtjo ploda, 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 uporabiti antagoniste, ki so selektivni za receptorje beta-1.

Bisoprolola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če je zdravljenje z bisoprololom nujno potrebno, je treba pri nosečnici spremljati uteroplacentalni pretok krvi in rast plodu. V primeru škodljivih učinkov na nosečnost ali plod je treba razmisliti o drugem načinu zdravljenja. Novorojenčka je treba skrbno nadzirati. Pojav simptomov hipoglikemije in bradikardije se lahko običajno pričakuje v prvih treh dneh po rojstvu.

Acetilsalicilna kislina: zaviranje sinteze prostaglandinov lahko negativno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/plodu. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za splav, srčno malformacijo in gastrohizo po uporabi inhibitorja sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije je bilo povečano z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Zdi se, da se tveganje poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih je bilo dokazano, da je dajanje zaviralca sinteze prostaglandinov povzročilo povečano pred in po-implantacijsko izgubo ter smrtnost zarodka/ploda. Poleg tega so pri živalih, ki so v organogenetskem obdobju prejemale zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečanem številu dogodkov različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se acetilsalicilna kislina ne sme dajati, razen če je nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporablja bolnica, ki skuša zanositi, ali bolnica v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, naj bo odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov plod izpostavijo:

- kardiopulmonarni toksičnosti (s predčasnim zaprtjem *ductusa arteriosusa* in pljučno hipertenzijo),
- motnjam v delovanju ledvic, ki lahko napreduje v odpoved delovanja ledvic z oligohidramnijem.

Dodatno lahko na koncu nosečnosti zaviralci sinteze prostaglandinov mater in novorojenčka izpostavijo:

- možnemu podaljšanju časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zaviranju popadkov, kar povzroči zakasnel ali podaljšan porod.

Posledično je acetilsalicilna kislina v odmerkih 100 mg/dan in več v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana.

Dojenje

Ni znano, ali se bisoprolol izloča v materino mleko. Salicilati in njihovi presnovki se v materino mleko izločajo v majhnih količinah. Med uporabo tega zdravila dojenje zato ni priporočljivo.

Plodnost

Ni podatkov o možnih učinkih tega zdravila na plodnost pri moškem ali ženski.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. V študiji pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo bisoprolol ni poslabšal zmogljivosti za vožnjo, vendar je lahko zaradi individualnih razlik v odzivanju na to zdravilo, pri posameznih bolnikih zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. To je treba upoštevati še posebej na začetku zdravljenja in ob spremembi zdravila, pa tudi pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Pogostnosti neželenih učinkov, ki so navedene v nadaljevanju, so opredeljene takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bisoprolol

Naslednji podatki veljajo za bisoprolol:

Preiskave:

Redki: zvišane vrednosti trigliceridov, zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST)

Srčne bolezni:

Občasni: bradikardija, poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja, motnje AV prevajanja

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Redki: okvara sluha

Očesne bolezni:

Redki: zmanjšano nastajanje solz (kar je treba upoštevati pri bolnikih s kontaktnimi lečami)

Zelo redki: konjunktivitis

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastrointestinalne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, zaprtje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: utrujenost*

Občasni: astenija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: hepatitis

Bolezni živčevja:

Pogosti: omotica*, glavobol*

Redki: sinkopa

Motnje reprodukcije in dojk:

Redki: motnje potence

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali z obstruktivno boleznijo dihalnih poti v anamnezi

Redki: alergijski rinitis

Bolezni kože in podkožja:

Redki: preobčutljivostne reakcije (kot so srbenje, pordelost, izpuščaj)

Zelo redki: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo ali poslabšajo psoriaro ali povzročijo pojav psoriaro podobnega izpuščaja, alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasni: mišična šibkost, mišični krči

Žilne bolezni:

Pogosti: občutek hladnosti ali odrevenelosti v udih

Občasni: hipotenzija

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje spanja, depresija

Redki: nočne more, halucinacije

*Ti simptomi se še posebej pojavljajo na začetku zdravljenja. Na splošno so blagi in običajno minejo v 1 do 2 tednih.

Acetilsalicilna kislina

Neželeni učinki so pogosto odvisni od odmerka in so posledica farmakološkega delovanja acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 5.1). Večina neželenih učinkov je običajno povezana s prebavili. Pri bolnikih z znanimi alergijami ali astmo obstaja povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij. Razvije se lahko tudi navzkrižna preobčutljivost na druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: povečana nagnjenost k krvavitvam

Občasni: kri v seču

Redki: hemoragični sindrom (krvavitve iz nosu, krvavitve iz dlesni, kri v izbruhani vsebini in izgubljanje krvi z blatom, ipd.), trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija

Neznana pogostnost: primeri krvavitvev s podaljšanim časom krvavitve, kot so epistaksa, krvavitev dlesni in močnejša menstruacija. Simptomi lahko vztrajajo še 4 do 8 dni po prekinitvi zdravljenja z acetilsalicilno kislino. Zaradi tega se lahko med kirurškim posegom poveča tveganje za krvavitvev.

Obstoječa (hematemeza, melena) ali okultna gastrointestinalna krvavitev, ki lahko povzroči anemijo zaradi pomanjkanja železa (pogosteje se pojavi pri večjih odmerkih).

Bolezni endokrinega sistema:

Zelo redki: hipoglikemija

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana pogostnost: hiperurikemija

Bolezni živčevja:

Redki: intrakranialna krvavitev, omotica

Neznana pogostnost: vrtoglavica, glavobol

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: rinitis, dispneja

Redki: bronhospazem, napadi astme

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana pogostnost: poslabšanje sluha, tinitus

Žilne bolezni:

Redki: hemoragični vaskulitis

Motnje reprodukcije in dojk:

Redki: menoragija

Bolezni prebavil:

Pogosti: gastritis, dispepsija, blaga do zmerna izguba krvi iz prebavil. Pri dolgotrajni ali večkratni uporabi zdravila lahko ta izguba krvi vodi do anemije.

Redki: huda gastrointestinalna krvavitev, navzea, bruhanje

Neznana pogostnost: razjede želodca ali dvanajstnika in perforacija, diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: okvara jeter

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: urtikarija

Redki: Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, purpura, nodozni eritem, multiformni eritem

Bolezni sečil:

Neznana pogostnost: akutna insuficienca ledvic, še posebej pri bolnikih z obstoječo insuficienco ledvic, srčno dekompenzacijo, nefrotskim sindromom ali sočasnim zdravljenjem z diuretiki.

Zadrževanje vode in soli.

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostne reakcije, angioedem, alergijski edem, anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom.

Zelo redki: poslabšanje alergijskih simptomov pri alergiji na hrano.

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
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9. Preveliko odmerjanje

Bisoprolol

Najpogostejši znaki, pričakovani pri prevelikem odmerjanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutno srčno popuščanje in hipoglikemija. Doslej so poročali o nekaj primerih prevelikega odmerjanja (do največ 2000 mg) bisoprolola, pri katerih so opazili bradikardijo in/ali hipotenzijo. Vsi bolniki so okrevali. Opazne so bile tudi velike razlike med posamezniki glede občutljivosti na enkratni velik odmerek bisoprolola in bolniki s srčnim popuščanjem so po navadi zelo občutljivi.

Na splošno velja, da je treba v primeru prevelikega odmerjanja zdravljenje z bisoprololom prekiniti in uvesti podporno in simptomatsko zdravljenje. Maloštevilni podatki kažejo, da se bisoprolol zelo težko odstranjuje z dializo. Na podlagi pričakovanega farmakološkega delovanja in priporočil za druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba upoštevati naslednje splošne ukrepe, kadar je to klinično primerno.

Bradikardija: bolniku dajte intravenski atropin. Če je odziv nezadosten, mu lahko previdno date tudi izoprenalin ali kakšno drugo zdravilo s pozitivnim kronotropnim delovanjem. V nekaterih primerih je lahko potrebna tudi vstavitev transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija: bolniku dajte intravenske tekočine in vazopresorje, koristno pa je lahko tudi intravensko dajanje glukagona.

AV blok (druge ali tretje stopnje): bolnike je treba skrbno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali z vstavitvijo transvenskega srčnega spodbujevalnika.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: bolniku dajte i.v. diuretike, inotropna zdravila, vazodilatatorje.

Bronhospazem: bolniku dajte bronhodilatatorje, kot so izoprenalin, beta-2 simpatikomimetiki in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: bolniku dajte i.v. glukozo.

Acetilsalicilna kislina

Preveliko odmerjanje je le malo verjetno zaradi majhne količine acetilsalicilne kisline v tem zdravilu. Znaki zastrupitve (nenamerne prevelikega odmerjanja) pri zelo majhnih otrocih ali pri terapevtskem prevelikem odmerjanju zdravila pri starejših bolnikih pa so lahko naslednji - pri zmerni zastrupitvi: omotica, glavobol, tinitus, zmedenost, vrtoglavica, gluhost, potenje, tople okončine z mejnimi impulzi, povišana frekvenca dihanja, hiperventilacija in simptomi v prebavilih (navzea, bruhanje in želodčne bolečine).

Pri hudi zastrupitvi lahko pride do resnih motenj kislinsko-baznega ravnovesja. Začetna hiperventilacija vodi do respiratorne alkaloze, pozneje pa pride do respiratorne acidoze zaradi zaviralnega delovanja zdravila na dihalni center. Zaradi navzočnosti salicilata nastane tudi metabolna acidoza. Acidoza lahko poveča prenos salicilata čez krvno-možgansko pregrado. Glede na to, da pripeljejo otroke, dojenčke in malčke k zdravniku pogosto šele v poznih fazah zastrupitve, le-ti običajno že dosežejo fazo acidoze. Pojavi se lahko tudi naslednje: hipertermija in potenje, ki vodita do dehidracije, nemira, konvulzij, halucinacij in hipoglikemije. Depresija živčnega sistema lahko vodi do kome, srčno-žilnega kolapsa in zastoja dihanja. Smrtni odmerek acetilsalicilne kisline je od 25 do 30 gramov. Na zastrupitev kažejo plazemske koncentracije salicilatov nad 300 mg/l (1,67 mmol/l).

Če je bolnik zaužil toksični odmerek, ga je treba nujno sprejeti v bolnišnico. Pri zmerni zastrupitvi lahko skušate sprožiti bruhanje, če pa vam to ne uspe, je indicirano izpiranje želodca. Potem dajte bolniku aktivno oglje (adsorbent) in natrijev sulfat (odvajalo). Indicirana je alkalizacija seča (z 250 mmol NaHCO₃ v času 3 ur) s spremljanjem pH vrednosti seča. Najboljša oblika zdravljenja v primeru hude zastrupitve je hemodializa. Druge znake zastrupitve je treba zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; bisoprolol, kombinirana zdravila. Oznaka ATC: C07FX04

Bisoprolol je močan, visoko selektiven beta-1 antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Njegov mehanizem delovanja pri hipertenziji ni popolnoma pojasnjen, vendar je znano, da izrazito zmanjša aktivnost renina v plazmi. Pri bolnikih z angino pectoris blokada receptorjev beta-1 zmanjšuje delovanje srca in s tem zmanjšuje tudi potrebo po kisiku, zato bisoprolol učinkovito odpravlja ali zmanjšuje simptome.

Acetilsalicilna kislina zavira aktivacijo trombocitov, saj prek zaviranja trombocitne ciklooksigenaze z acetilacijo zavira tudi sintezo tromboksana A₂, fiziološke aktivacijske snovi, ki se sprošča iz trombocitov in ima določeno vlogo pri nastanku zapletov pri ateromatoznih lezijah.

Pri dajanju ponavljajočih odmerkov od 20 do 325 mg pride do 30 do 95 % zavore encimske aktivnosti.

Zaradi ireverzibilnosti vezave traja ta učinek skozi vso življenjsko dobo trombocita (od 7 do 10 dni). Zaviralni učinek se ne izčrpa niti pri dolgotrajnem zdravljenju in po obnovi trombocitov, t.j. od 24 do 48 ur po prekinitvi zdravljenja se encimska aktivnost spet postopoma obudi.

Acetilsalicilna kislina podaljša čas krvavitve v povprečju za približno 50 do 100 %, vendar so opažali individualne razlike med posamezniki.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, kadar se ju daje sočasno. V študiji, kjer je bil enkratni odmerek ibuprofena 400 mg vzet v osmih urah pred ali v 30 minutah po odmerjanju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), se je pojavil zmanjšan učinek acetilsalicilne kisline na nastanek tromboksana ali na agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi omejenosti teh podatkov in negotovosti v zvezi z ekstrapolacijo *ex vivo* podatkov na klinično situacijo za redno uporabo ibuprofena ni mogoče narediti trdnih sklepov. Pri občasni uporabi ibuprofena so klinično pomembni učinki malo verjetni.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Bisoprolol/acetilsalicilna kislina Sandoz za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni (primarni) hipertenziji, sekundarni hipertenziji, angini pektoris. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bisoprolol

Bisoprolol se po peroralni uporabi absorbira in ima približno 90 % biološko uporabnost, stopnja njegove vezave na plazemske beljakovine je približno 30 %. Njegov porazdelitveni volumen je 3,5 l/kg in skupni očistek je približno 15 l/h. Razpolovna doba zdravila v plazmi od 10 do 12 ur zagotavlja 24-urno delovanje zdravila pri jemanju enkrat na dan.

Bisoprolol se izloča iz telesa po dveh poteh: 50 % se ga presnovi v jetrih do neaktivnih presnovkov, ki se potem izločajo z ledvicami, preostalih 50 % pa se ga izloči z ledvicami v nespremenjeni obliki. Ker poteka izločanje bisoprolola v isti meri v ledvicah in v jetrih, ni potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali z insuficienco ledvic. Farmakokinetike niso proučevali pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem in z okvaro delovanja jeter ali ledvic.

Kinetika bisoprolola je linearna in ni odvisna od starosti.

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA) so plazemske koncentracije bisoprolola večje in je njegova razpolovna doba podaljšana v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri dnevnem odmerku 10 mg je največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 64 ± 21 ng/ml, razpolovna doba pa znaša 17 ± 5 ur.

Acetilsalicilna kislina

Absorpcija

Acetilsalicilna kislina doseže največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) po približno 50 minutah (t_{max}). Glavno mesto absorpcije je proksimalni del tankega črevesa, znaten delež odmerka pa se hidrolizira do salicilne kisline v črevesni steni že med samim procesom absorpcije.

Stopnja hidrolize je odvisna od hitrosti absorpcije.

Sočasno uživanje hrane povzroči zakasnitev absorpcije acetilsalicilne kisline (manjše plazemske koncentracije), vendar je ne zmanjša.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen acetilsalicilne kisline je približno 0,16 l/kg telesne mase. Salicilna kislina, ki je prvi produkt pretvorbe acetilsalicilne kisline, se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin, in sicer v več kot 90 %. Salicilna kislina počasi difundira v sinovijsko tekočino, prehaja pa tudi skozi placento in v materino mleko.

Biotransformacija

Acetilsalicilat se pretvarja predvsem v salicilno kislino s pomočjo hidrolize.

Razpolovna doba acetilsalicilne kisline je kratka, približno 15 do 20 minut.

Salicilna kislina se potem pretvori v glicin in v konjugate glukuronske kisline ter sledove gentizinske kisline. Pri uporabi večjih terapevtskih odmerkov je kapaciteta pretvorbe salicilne kisline presežena in postane njena farmakokinetika nelinearna.

To vodi do podaljšanja navidezne razpolovne dobe izločanja salicilne kisline z nekaj ur na približno 24-urno obdobje.

Izločanje

Izločanje poteka večinoma skozi ledvice. Tubularna reabsorpcija acetilsalicilne kisline je odvisna od pH vrednosti. Z alkalizacijo seča lahko povečamo delež nespremenjene acetilsalicilne kisline v seču s približno 10 % na približno 80 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bisoprolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Kot drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je tudi bisoprolol povzročil toksičnost za mater (zmanjšano uživanje hrane in zmanjšana telesna masa) in toksičnost za zarodek/plod (povečana incidenca resorpcij ploda, zmanjšana porodna teža potomcev, zastoj telesnega razvoja) pri velikih odmerkih, ni pa bil teratogen.

Acetilsalicilna kislina

V študijah pri podganah so opazili fetotoksičnost in teratogene učinke pri uporabi acetilsalicilne kisline v odmerkih, ki so bili toksični za mater. Klinični pomen ni znan, ker so odmerki uporabljeni v predkliničnih študijah, veliko večji (najmanj 7-krat) od največjega priporočenega odmerka pri obravnavanih srčno-žilnih indikacijah.

V študijah pri miših in podganah niso opazili nobenih kancerogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Tableta z acetilsalicilno kislino:
koruzni škrob

mikrokristalna celuloza
stearinska kislina

Filmska obloga:

hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec
lecitin (sojin) (E322)
ksantanski gumi

Bisoprololijev prašek:

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Kapsula:

želatina
titanov dioksid (E171)

Črnilo vsebuje:

šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol, amonijev hidroksid

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

4 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliklorotrifluoroetilena in PVC s folijo iz aluminija in PVC.
Velikosti pakiranja: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, in 100 kapsul
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/12/00414/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 4. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 6. 2019