

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bikorasa 5 mg/100 mg kapsule, tvrde

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 5 mg bisoprololfumarata i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom  
Jedna kapsula sadrži 0,12 mg lecitina, sojin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Bijela kapsula s ispisom 5/100, veličine 1.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bikorasa je indicirana za bolesnike koji su na stabilnom liječenju istom dozom s bisoprololom za arterijsku hipertenziju ili anginu pektoris i s acetilsalicilatnom kiselinom za nestabilnu anginu pektoris, za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda, za prevenciju okluzije grafta nakon koronarne prenosnice ili nakon koronarne angioplastike za sekundarnu prevenciju prolaznih ishemijskih napada i ishemijskih cerebrovaskularnih incidenata.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Kapsule za primjenu kroz usta.  
Dnevno treba uzeti jednu kapsulu.

##### Posebne populacije

Starije osobe: prilagodba doze obično nije potrebna, međutim, doza od 5 mg bisoprolola dnevno u nekih bolesnika može biti odgovarajuća.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre:

Budući da sadrže acetilsalicilatnu kiselinu, Bikorasa kapsule ne smiju se upotrebljavati u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.3.). U bolesnika s blagom ili umjerenom insuficijencijom bubrega ili jetre potreban je oprez (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija: sigurnost i djelotvornost bisoprolola u djece i adolescenata nije ustanovljena.  
Stoga, Bikorasa kapsule ne smiju se primjenjivati u djece i adolescenata.

## Trajanje liječenja

Liječenje bisoprololom obično je dugotrajno.

Liječenje bisoprololom ne smije se naglo prekinuti jer može doći do prolaznog pogoršanja stanja bolesnika. To je osobito važno u bolesnika s ishemijskom bolešću srca. Preporučuje se postupno smanjivati dnevnu dozu.

### 4.3. Kontraindikacije

Ovaj lijek ne smije se primijeniti u bolesnika:

- preosjetljivih na bisoprolol
- preosjetljivih na derivate salicilatne kiseline ili inhibitore prostaglandin sintetaze (npr. bolesnici koji boluju od astme kod kojih može doći do astmatičnog napadaja ili nesvjesticе)
- preosjetljivih na neku od pomoćnih tvari
- s akutnim zatajenjem srca ili tijekom epizoda zatajenja srca koja zahtijevaju i.v. inotropnu terapiju
- s kardiogenim šokom
- sa sinus-atrijskim blokom
- sa sindromom bolesnog sinusa
- sa AV blokom drugog ili trećeg stupnja (bez elektrostimulatora srca)
- sa simptomatskom bradikardijom
- sa simptomatskom hipotenzijom
- s teškom bronhalnom astmom ili teškom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća
- koji boluju od teških oblika periferne arterijske okluzivne bolesti i Raynaudovog sindroma
- s neliječenim feokromocitomom (vidjeti dio 4.4)
- s metaboličkom acidozom
- sa želučanim tegobama ili u bolesnika koji su tijekom prethodnog liječenja ovim lijekom imali bolove u želucu
- s akutnim peptičkim ulkusom i/ili gastričnim/intestinalnim krvarenjem (vidjeti dio 4.4)
- s hemoragijskim cerebrovaskularnim događajem u povijesti bolesti
- s teškom insuficijencijom jetre ili bubrega
- s hemoragičnom dijatezom ili poremećajima zgrušavanja krvi kao što je hemofilija i hipoprotrombinemija
- s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (nedostatak G6Pd)
- liječenih metotreksatom u dozi većoj od 15 mg tjedno
- preosjetljivih na kikiriki ili soju.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Bisoprolol

Bisoprolol se mora primijeniti uz oprez u bolesnika:

- koji imaju šećernu bolest s velikim fluktuacijama u razini glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije i znojenje) mogu biti prikriveni
- tijekom strogog gladovanja
- tijekom desenzibilizacijskog liječenja. Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i težinu anafilaktičke reakcije. Primjena adrenalina ne mora uvijek rezultirati očekivanim terapijskim učinkom
- koji imaju AV blok prvog stupnja
- koji boluju od Prinzmetalove angine
- koji imaju perifernu arterijsku okluzivnu bolest. Može doći do pogoršanja simptoma, naročito na početku liječenja.

Bisoprolol treba primijeniti uz poseban oprez u bolesnika s hipertenzijom ili anginom pectoris s pratećim zatajenjem srca.

U bolesnika s psorijazom ili u onih koji su bolovali od psorijaze, beta-blokatori (npr. bisoprolol) mogu se propisati samo nakon pažljive procjene koristi prema riziku.

Liječenje bisoprololom može prikriti simptome tireotoksikoze.

U bolesnika s feokromocitomom bisoprolol se smije primijeniti samo nakon blokade alfa-receptora.

U bolesnika pod općom anestezijom beta-blokatori smanjuju incidenciju aritmija i ishemije miokarda tijekom uvođenja u anesteziju i intubacije te postoperativnog perioda. Trenutno se preporučuje nastavak primjene beta-blokatora tijekom perioperativnog razdoblja. Anesteziolog treba znati da bolesnik uzima beta-blokatore zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima, koje mogu rezultirati bradiaritmijama, slabljenjem refleksne tahikardije i smanjenjem refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi. Ukoliko se smatra da je liječenje beta-blokatorima neophodno prekinuti prije operacije, dozu treba smanjivati postupno, tako da liječenje beta-blokatorima završi otprilike 48 sati prije anestezije.

Iako kardioselektivni (beta1) beta-blokatori mogu imati manji učinak na funkciju pluća od neselektivnih beta-blokatora, kao i sve beta-blokatore, treba ih izbjegavati u bolesnika s opstruktivnim bolestima dišnih putova, osim ako postoje uvjerljivi klinički razlozi za njihovu uporabu. Ukoliko takvi razlozi postoje, Bikorasa se može koristiti s oprezom. U bolesnika s opstruktivnim bolestima dišnih putova, liječenje bisoprololom treba započeti s najnižom mogućom dozom i bolesnike treba pažljivo pratiti zbog pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošljivost tjelesne aktivnosti, kašalj).

Kod bronhalne astme ili drugih kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti koje mogu uzrokovati slične simptome, preporuča se istodobno liječenje bronhodilatatorima. Povremeno se u bolesnika s astmom može pojaviti povećanje otpora dišnih putova što zahtijeva povećanje doze beta<sub>2</sub>-agonista.

Kombinacija bisoprolola s blokatorima kalcijevih kanala tipa verapamila ili diltiazema ili s antihipertenzivima koji djeluju centralno obično se ne preporučuje, za detalje vidjeti dio 4.5.

Sportaši: sportaši trebaju imati na umu da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju na doping testu.

#### Acetilsalicilatna kiselina

Istodobna primjena s antikoagulansima (derivati kumarina, heparin) se ne preporučuje i u pravilu se treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je učestalo kontrolirati internacionalni normalizirani omjer (INR), a bolesnike treba upozoriti da paze na znakove krvarenja, posebice u probavnom sustavu.

Pažljivo praćenje također je potrebno u bolesnika s bronhalnom astmom, alergijskim rinitisom (acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati tešku urtikariju, angioedem ili bronhospazam).

Bolesnici koji u anamnezi imaju peptički ulkus i/ili krvarenja u probavnom sustavu trebaju izbjegavati primjenu acetilsalicilatne kiseline (koja može uzrokovati iritaciju sluznice probavnog sustava i krvarenje). Ako znakovi i simptomi krvarenja uzrokovani acetilsalicilatnom kiselinom potraju, liječnik može prekinuti liječenje ovim lijekom.

Oprez je potreban u bolesnika s insuficijencijom jetre (budući da se acetilsalicilatna kiselina uglavnom metabolizira u jetri, vidjeti dio 5.2) te u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Istodobna primjena ove djelatne tvari s urikozuričnim lijekovima kao što je benzbromaron, probenecid, sulfipirazon se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Acetilsalicilatna kiselina mora se primijeniti uz oprez u slučajevima vrlo jakog menstrualnog krvarenja. Poželjno je prekinuti primjenu acetilsalicilatne kiseline prije kirurškog postupka (uključujući vađenje

zuba) zbog rizika od produljenog vremena krvarenja ili pogoršanja krvarenja. Duljinu prekida liječenja potrebno je odrediti od slučaja do slučaja, ali obično traje jedan tjedan.

Ovaj lijek sadrži sojin lecitin i ne smiju ga uzimati bolesnici preosjetljivi na soju ili kikiriki.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

##### **Bisoprolol**

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Blokatori kalcijevih kanala tipa verapamila i u manjem obimu tipa diltiazema: negativan učinak na kontraktilnost i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika liječenih beta-blokatorom može dovesti do naglašene hipotenzije i atrioventrikularnog bloka.

Antihipertenzivi koji djeluju centralno (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin): istodobna primjena antihipertenziva koji djeluju centralno može dovesti da daljnjeg smanjenja centralnog simpatičkog tonusa i na taj način do usporenja srčanog ritma, smanjenja srčanog izbačaja i vazodilatacije. Nagli prekid liječenja antihipertenzivima koji djeluju centralno, osobito prije prekida liječenja beta-blokatorima, može povećati rizik od povratne („rebound“) hipertenzije.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni:

Antiaritmici razreda I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): može biti potenciran učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja te povećan negativni inotropni učinak.

Dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala kao što je felodipin i amlodipin: Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije i rizik od daljnjeg pogoršanja rada ventrikularne pumpe u bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Antiaritmici razreda III (npr. amiodaron): može biti potenciran učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Topička primjena beta-blokatora (npr. kapi za oko za liječenje glaukoma) može pridonijeti sistemskom učinku bisoprolola.

Inzulin i oralni antidijabetici: povećani učinak snižavanja razine šećera u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetiци: slabljenje refleksne tahikardije i povećan rizik od hipotenzije (za daljnje informacije o općoj anesteziji vidjeti dio 4.4.).

Srčani glikozidi (npr. digoksin): usporenje srčanog ritma, produljenje vremena atrioventrikularnog provođenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL): mogu umanjiti hipotenzivni učinak bisoprolola.

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): kombinacija s bisoprololom može umanjiti učinak obaju lijekova.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenoreceptore (npr. noradrenalin, adrenalin): kombinacija s bisoprololom može istaknuti njihov vazokonstriktorski učinak posredovan alfa-adrenoreceptorima te dovesti do povišenja krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije pri primjeni neselektivnih beta-blokatora.

Istodobna primjena s antihipertenzivima kao i s drugim lijekovima koji mogu sniziti krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) može dovesti do povećanja rizika od hipotenzije.

#### Kombinacije koje treba razmotriti

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

Inhibitori monoaminooksidaze (osim MAO-B inhibitora): povećan hipotenzivni učinak beta blokatora, ali također i rizik od hipertenzivne krize.

Rifampicin: blago smanjenje poluživota bisoprolola, vjerojatno zbog indukcije jetrenih enzima koji sudjeluju u metaboliziranju lijeka. Prilagođavanje doze bisoprolola obično nije potrebno.

Derivati ergotamina: pogoršanje smetnji periferne cirkulacije.

#### Acetilsalicilatna kiselina

Primjena nekoliko inhibitora agregacije trombocita, tj. acetilsalicilatne kiseline, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), tiklopidina, klopidogrela, tirofibana, eptifibatida, povećava rizik od krvarenja kao i njihova kombinacija s heparinom i njegovim derivtima (hirudin, fondaparinuks), oralnim antikoagulantima i tromboliticima. Potrebno je redovno pratiti kliničke i biološke parametre hemostaze.

Metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju nisku dozu acetilsalicilatne kiseline za kardioprotekciju.

#### Kombinacije koje su kontraindicirane

Metotreksat (u dozama > 15 mg/tjedno): kombinacija acetilsalicilatne kiseline i metotreksata povećava hematološku toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Stoga je istodobna primjena metotreksata s ovim lijekom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici (benzbromaron, probenecid i sulfinpirazon): smanjuje se izlučivanje mokraćne kiseline uslijed kompeticije na razini renalne tubularne sekrecije mokraćne kiseline. Stoga se istodobna primjena ovog lijeka s urikozuricima ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

#### Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni

Diuretici: rizik od akutnog zatajenja bubrega radi smanjene glomerularne filtracije uslijed smanjene sinteze prostaglandina u bubrezima. Potrebno je hidrirati bolesnika i pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja.

Kortikosteroidi: istodobna primjena steroida može povećati rizik od pojave ulkusa i krvarenja u probavnom sustavu.

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg na tjedan: pri kombiniranju acetilsalicilatne kiseline i metotreksata povećana je hematološka toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Tijekom prvih tjedana primjene kombinacije tih lijekova potrebna je tjedna kontrola krvne slike. Potrebno je pojačano praćenje već i kod blagog oštećenja bubrežne funkcije, kao i u starijih osoba.

Heparin koji se koristi u kurativnim dozama ili u starijih bolesnika: kada se acetilsalicilatna kiselina primjenjuje zajedno s heparinom pri kurativnim dozama ili u starijih bolesnika, povećan je rizik od krvarenja. U slučaju istodobne primjene tih lijekova, potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti INR-a, aPTT-a i/ili vremena krvarenja.

Srčani glikozidi (npr. digoksin): nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti GFR ili povećati razinu srčanih glikozida u plazmi.

Litij: izlučivanje litija je smanjeno.

#### Kombinacije koje treba razmotriti

Ostali antikoagulansi (derivati kumarina, heparin u preventivnim dozama), drugi inhibitori agregacije trombocita i trombolitici: povećan rizik od krvarenja.

NSAIL: povećan rizik od krvarenja i oštećenja gastrointestinalne sluznice te produljenje vremena krvarenja.

Antacidi: antacidi mogu povećati izlučivanje acetilsalicilatne kiseline putem bubrega alkaliziranjem urina.

Alkohol: dodatno oštećuje gastrointestinalnu sluznicu i doprinosi produljenju vremena krvarenja.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Bikorasa kapsule ne preporučuje se primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni Bikorasa kapsula u trudnica.

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili na fetus/novorodjenče (vidjeti dio 5.3). Općenito, beta-blokatori smanjuju perfuziju placente što je povezano s usporenjem rasta ploda, intrauterinom smrću, pobačajem ili preranim trudovima. U fetusa i novorođenčeta mogu se javiti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija). Ako je liječenje beta-blokatorima neophodno, prednost se daje selektivnim blokatorima beta<sub>1</sub> adrenergičkih receptora.

Bisoprolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Ako se liječenje bisoprololom smatra neophodnim, treba pratiti utero-placentalni protok krvi i fetalni rast. U slučaju štetnog djelovanja na trudnoću ili fetus, potrebno je razmotriti alternativne terapijske mjere. Novorođenče treba strogo nadzirati. Simptomi hipoglikemije i bradikardije obično se očekuju unutar prva 3 dana života.

Učinci acetilsalicilatne kiseline mogu uključiti inhibiciju trudova, prijevremeno (intrauterino) zatvaranje *ductusa arteriosusa*, plućnu hipertenziju novorođenčeta i insuficijenciju trikuspidnog zaliska; oštećenje bubrega s mogućom insuficijencijom bubrega i oligohidramnionom te zgrušavanje krvi.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Salicilati i njihovi metaboliti se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje dojenje tijekom primjene ovog lijeka.

##### Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima ovog lijeka na plodnost u žena ni u muškaraca.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. U ispitivanju provedenom u bolesnika s koronarnom bolešću srca, bisoprolol nije utjecao na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, zbog varijacija u reakcijama na lijek među pojedinim bolesnicima, sposobnost

upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti narušena. Na ovo treba obratiti pozornost naročito na početku liječenja ili nakon promjena u liječenju, kao i pri istodobnom uzimanju alkohola.

#### 4.8. Nuspojave

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Njihova učestalost definirana je na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $<1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

#### **Bisoprolol**

Sljedeći podaci proizlaze iz iskustava s bisoprololom:

<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često	smetnje spavanja, depresija
Rijetko	noćne more, halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	omaglica*, glavobolja*
Rijetko	sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>	
Rijetko	smanjena sekrecija suza (uzeti u obzir ukoliko bolesnik nosi kontaktne leće)
Vrlo rijetko	konjunktivitis
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Rijetko	oštećenje sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često	bradikardija, pogoršanje postojećeg zatajenja srca, smetnje AV provođenja
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	osjećaj hladnoće i utrnulosti udova
Manje često	hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Manje često	bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili opstruktivnom plućnom bolešću u anamnezi
Rijetko	alergijski rinitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	problemi s probavnim sustavom kao što su mučnina, povraćanje, proljev, zatvor
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Rijetko	povišeni jetreni enzimi (ALT, AST), hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Rijetko	reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo uz osjećaj vrućine, osip)
Vrlo rijetko	alopecija; beta-blokatori mogu potaknuti nastanak psorijaze, pogoršati simptome ili izazvati osip sličan psorijazi
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često	mišićna slabost i grčevi
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	

Rijetko	poremećaji potencije
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	umor*
Manje često	astenija
<b>Pretrage</b>	
Rijetko	povišena razina triglicerida, povišeni jetreni enzimi (ALT, AST)

\*Ovi se simptomi događaju posebno na početku liječenja. Obično su blagi i nestaju za 1-2 tjedna.

### **Acetilsalicilatna kiselina**

Nuspojave često ovise o dozi i posljedica su farmakološkog učinka acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 5.1). Većina nuspojava obično je povezana s probavnim sustavom. Bolesnici s poznatim alergijama ili astmom pod povećanim su rizikom od reakcija preosjetljivosti. Može se pojaviti unakrsna preosjetljivost na druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Često	produljenje vremena krvarenja. Ovaj učinak može potrajati nekoliko dana nakon prestanka liječenja i može dovesti do hemoragijskih rizika u slučaju operacije ili može dovesti do jačih menstruacija
Manje često	intrakranijalno krvarenje, krv u urinu
Rijetko	hemoragijski sindrom (krvarenje iz nosa, desni, povraćanje krvi i gubitak krvi putem stolice, itd.)
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko	urtikarija, kožni osip, angioedem, rinitis, bronhospazam
Vrlo rijetko	anafilaktički šok, pogoršanje simptoma preosjetljivosti na hranu
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Vrlo rijetko	hipoglikemija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo rijetko	acetilsalicilatna kiselina u malim dozama može smanjiti izlučivanje mokraćne kiseline (što može uzrokovati akutni napadaj gihta u predisponiranih bolesnika)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Rijetko	omaglica, glavobolja, tinitus. Ovo su obično prvi pokazatelji predoziranja (vidjeti dio 4.9)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	želučane tegobe kao što je hiperaciditet i mučnina
Često	povraćanje, gastritis, blagi do umjereni gubitak krvi u probavnom sustavu, proljev. Pri dugotrajnoj ili ponovljenoj primjeni takav gubitak krvi može dovesti do anemije
Manje često	krvarenje u želucu, gastrični ulkusi
Vrlo rijetko	gastrointestinalna perforacija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Vrlo rijetko	oštećenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo rijetko	teške kožne reakcije (npr. <i>erythema exudativum multiforme</i> )
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Vrlo rijetko	akutna insuficijencija bubrega, naročito u



	bolesnika s postojećom insuficijencijom bubrega, zatajenjem srca, nefrotskim sindromom ili istodobno liječenih diureticima
--	--

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

##### Bisoprolol

Najčešći znakovi koji se očekuju pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Do danas je prijavljeno nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (najviše 2000 mg). Zabilježeni su bradikardija i/ili hipotenzija. Svi bolesnici su se oporavili. Postoji velika razlika među pojedinim bolesnicima u osjetljivosti na pojedinačnu veliku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajenjem srca su vjerojatno vrlo osjetljivi.

Općenito, u slučaju predoziranja treba prekinuti liječenje bisoprololom i početi sa potpornim i simptomatskim liječenjem. Ograničeni podaci pokazuju da se bisoprolol teško dijalizira. Prema očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za ostale beta-blokatore, potrebno je razmotriti sljedeće opće mjere kada je to klinički opravdano.

Bradikardija: intravenski primijeniti atropin. Ako je odgovor neadekvatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog elektrostimulatora srca.

Hipotenzija: intravenski dati tekućinu i vazopresore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnike treba pažljivo pratiti i liječiti infuzijom izoprenalina ili ugradnjom transvenskog elektrostimulatora srca.

Akutno pogoršanje zatajenja srca: intravenski primijeniti diuretike, inotropne lijekove i vazodilatatore.

Bronhospazam: primijeniti bronhodilatatore poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika i / ili aminofilina.

Hipoglikemija: intravenski primijeniti glukozu.

##### Acetilsalicilatna kiselina

Predoziiranje je malo vjerojatno, obzirom na nizak sadržaj acetilsalicilatne kiseline u ovom lijeku. Međutim, intoksikacija (slučajno predoziiranje) u vrlo male djece ili terapijsko predoziiranje u starijih osoba mogu se očitovati na sljedeći način: sljedeći simptomi povezani su s umjerenom intoksikacijom: omaglica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Kod teške intoksikacije javlja se teški poremećaj acidobazne ravnoteže. Početna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkaloze. Zatim se pojavljuje respiratorna acidoza kao rezultat supresije centra za disanje. Također nastaje metabolička acidoza, zbog prisutnosti salicilata. Budući da se u djece i novorođenčadi intoksikacija vrlo često primijeti tek u kasnoj fazi, u tom trenutku obično je već nastupila acidoza. Također, mogu se pojaviti i sljedeći simptomi: hipertermija i znojenje koji dovode do dehidracije, nemira, konvulzija, halucinacija i hipoglikemije. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome,

kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Letalna doza acetilsalicilatne kiseline je 25-30 g. Koncentracija salicilata u plazmi iznad 300 mg/l (1,67 mmol/l) upućuje na intoksikaciju.

Ako je uzeta toksična doza, neophodna je hospitalizacija. Kod umjerene intoksikacije može se pokušati izazvati povraćanje; ako to ne pomogne, potrebno je ispiranje želuca. Nakon toga primjenjuju se aktivni ugljen (adsorbens) i natrijev sulfat (laksativ). Potrebno je alkalizirati urin (250 mmol otopina natrijeva bikarbonata tijekom 3 sata) uz praćenje pH urina. Preporučeni postupak za liječenje teške intoksikacije je hemodijaliza. Ostali znakovi intoksikacije liječe se simptomatski.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni beta-blokatori, bisoprolol u kombinaciji; ATK oznaka: C07FX04.

Bisoprolol je potentan, visoko selektivan blokator beta<sub>1</sub> adrenergičkih receptora. Način djelovanja u hipertenziji nije jasan ali je poznato da bisoprolol značajno smanjuje aktivnost renina u plazmi. U bolesnika s anginom, blokada beta<sub>1</sub>-receptora smanjuje rad srca a time i potrebu za kisikom. Stoga je bisoprolol učinkovit u uklanjanju ili smanjenju simptoma.

Acetilsalicilatna kiselina inhibira aktivaciju trombocita: blokirajući ciklooksigenazu trombocita acetiliranjem, inhibira sintezu tromboksana A<sub>2</sub>, fiziološki aktivne tvari koju otpuštaju trombociti i koja bi imala ulogu u komplikacijama ateromatoznih lezija. Ponovljene doze od 20 do 325 mg uključuju inhibiciju enzimske aktivnosti od 30 do 95%. Radi ireverzibilnog vezanja, ovaj učinak traje do kraja životnog vijeka trombocita (7-10 dana). Inhibirajući učinak ne slabi tijekom produljenog liječenja, a enzimska aktivnost se postupno ponovno javlja po obnavljanju trombocita, 24 do 48 sati nakon prekida liječenja. Acetilsalicilatna kiselina prosječno produljuje vrijeme krvarenja za približno 50 do 100%, ali mogu se zamijetiti varijacije među pojedinim bolesnicima.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Bisoprolol

Nakon oralne primjene, bisoprolol se apsorbira iz probavnog sustava i ima bioraspoloživost od oko 90%. Vezanje bisoprolola na proteine plazme je oko 30%. Volumen raspodjele je 3,5 l/kg. Ukupan klirens bisoprolola je približno 15 l/h. Vrijeme polueliminacije od 10-12 sati omogućuje 24 satni učinak nakon primjene jedne doze dnevno.

Bisoprolol se izlučuje iz tijela dvama putovima. 50% se metabolizira u jetri u inaktivne metabolite koji se potom izlučuju bubrezima. Ostalih 50% izlučuje se bubrezima u nepromijenjenom obliku. Kako se eliminacija odvija i u jetri i u bubrezima u istoj mjeri, prilagođavanje doze u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre ili insuficijencijom bubrega nije potrebno. Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca i s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije ispitivana.

Kinetika bisoprolola je linearna i neovisna o dobi.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (NYHA III razred) razine bisoprolola u plazmi su veće i vrijeme polueliminacije je dulje nego u zdravih dobrovoljaca. Vršna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže je 64±21 ng/ml pri primjeni dnevne doze od 10 mg, a vrijeme polueliminacije je 17±5 sati.

#### Acetilsalicilatna kiselina

##### Apsorpcija

Vršna koncentracija acetilsalicilatne kiseline u plazmi (C<sub>max</sub>) postiže se za oko 50 minuta (t<sub>max</sub>). Acetilsalicilatna kiselina uglavnom se apsorbira u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Međutim,

značajni udio doze hidrolizira se do salicilatne kiseline u crijevnom zidu tijekom apsorpcije. Stupanj hidrolize ovisi o brzini apsorpcije. Istodobno konzumiranje hrane odgađa apsorpciju acetilsalicilatne kiseline (niže koncentracije u plazmi), ali ju ne umanjuje.

#### Distribucija

Volumen raspodjele acetilsalicilatne kiseline je oko 0,16 l/kg tjelesne težine. Salicilatna kiselina, koja je prvi metabolit acetilsalicilatne kiseline, veže se na proteine plazme, većinom albumin, u postotku većem od 90 %. Salicilatna kiselina polagano difundira u sinovijalnu tekućinu. Prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

#### Biotransformacija

Acetilsalicilatna kiselina primarno se metabolizira u salicilatnu kiselinu putem hidrolize. Poluvijek acetilsalicilatne kiseline je kratak, otprilike 15-20 minuta. Salicilatna kiselina se potom metabolizira u glicin i konjugate glukuronske kiseline te tragove gentizinske kiseline. Pri većim brzinama doziranja premašuje se kapacitet metaboliziranja salicilatne kiseline te joj farmakokinetika postaje nelinearna. Ovo rezultira produljenjem vremena polueliminacije salicilatne kiseline od nekoliko sati na oko dvadeset četiri sata.

#### Eliminacija

Izlučivanje se uglavnom odvija putem bubrega. Tubularna resorpcija acetilsalicilatne kiseline ovisna je o pH. Alkalizacijom urina, udio nepromijenjene acetilsalicilatne kiseline u urinu može porasti od oko 10% na oko 80%.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Bisoprolol:

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti.

Poput drugih beta-blokatora, bisoprolol je u visokim dozama uzrokovao toksični učinak na majku (smanjen unos hrane i gubitak tjelesne težine) i embrij/fetus (povećana učestalost resorpcije, smanjena porođajna težina novorođenčeta, kašnjenje u tjelesnom razvoju), ali ne i teratogenost.

#### Acetilsalicilatna kiselina

U ispitivanjima na štakorima pri primjeni maternotoksičnih doza acetilsalicilatne kiseline, zabilježeni su fetotoksični i teratogeni učinci. Klinički značaj nije poznat, budući da su doze primijenjene u nekliničkim ispitivanjima daleko veće (najmanje 7 puta) od maksimalnih doza preporučenih u ciljanoj kardiovaskularnoj indikaciji. U ispitivanjima na miševima i štakorima nisu zabilježeni karcinogeni učinci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Tableta acetilsalicilatne kiseline

kukuruzni škrob  
celuloza, mikrokristalična  
stearatna kiselina

#### Film ovojnica

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran  
titanijev dioksid (E171)  
talk

lecitin, sojin (E322)  
ksantanska guma

Bisoprolol prašak  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat

Kapsula  
želatina  
titanijev dioksid (E171)

Tinta  
šelak; željezov oksid, crni (E172); propilenglikol; amonijev hidroksid

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

4 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliklorotrifluoroetilen/PVC blister s aluminij/PVC folijom  
Veličine pakiranja: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ili 100 kapsula  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swixx Biopharma Kft  
Árpád fejedelem útja 26-28.  
1023 Budimpešta  
Mađarska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-627251694

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. svibnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. travnja 2023.