CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisoratio ASA, 5 mg + 75 mg, kapsułki, twarde
Bisoratio ASA, 10 mg + 75 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bisoratio ASA, 5 mg + 75 mg:
Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu *(Bisoprololi fumaras)* i 75 mg kwasu acetylosalicylowego *(Acidum acetylsalicylicum)*.

Bisoratio ASA, 10 mg + 75 mg:
Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu *(Bisoprololi fumaras)* i 75 mg kwasu acetylosalicylowego *(Acidum acetylsalicylicum)*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Bisoratio ASA, 5 mg + 75 mg:
Biała kapsułka z nadrukowanym „5/75”, rozmiar 1.

Bisoratio ASA, 10 mg + 75 mg:
Biała kapsułka z nadrukowanym „10/75”, rozmiar 1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bisoratio ASA jest wskazany u pacjentów, u których nadciśnienie tętnicze lub dławica piersiowa są kontrolowane taką samą dawką bisoprololu i u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej, we wtórnej prewencji zawału mięśnia sercowego, w zapobieganiu niedrożności przeszczepu po pomostowaniu tętnic wieńcowych CABG (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*) lub po angioplastyce wieńcowej, do wtórnego zapobiegania przemijającym napadom niedokrwiennym i niedokrwiennym zdarzeniom mózgowo-naczyniowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki do podawania doustnego.
Jedna kapsułka przyjmowana raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, ale u niektórych pacjentów dawka 5 mg bisoprololu na dobę może być wystarczająca.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Bisoratio ASA jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby z powodu zawartości kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bisoratio ASA u dzieci i młodzieży. Dlatego też kapsułek Bisoratio ASA nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Czas trwania leczenia
Zazwyczaj leczenie bisoprololem jest długotrwałe. Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać nagle, ponieważ może to prowadzić do przejściowego pogorszenia stanu pacjenta. Leczenia nie wolno przerywać nagle, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów:
- z nadwrażliwością na bisoprolol
- z nadwrażliwością na związki kwasu acetylosalicylowego lub inhibitory syntetazy prostaglandyn (np. u niektórych pacjentów z astmą może wystąpić napad albo omdlenie, a u innych pacjentów skurcz oskrzeli, nieżyt nosa lub pokrzywka) oraz z nadwrażliwością na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienione w pkt. 6)
- z ostrą niewydolnością serca lub w okresach dekompensacji niewydolności serca, wymagających dożylnego stosowania leków inotropowych
- we wstrząsie kardiogennym
- z blokiem zatokowo-przedsionkowym
- z zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego
- z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (u pacjentów bez stymulatora serca)
- z objawową bradykardią
- z objawowym niedociśnieniem tętniczym
- z ciężką astmą oskrzelową lub ciężką, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
- z ciężkimi postaciami zarostowej choroby tętnic obwodowych i zespołu Raynauda
- z nieleczonym guzem chromochłonnym nadnercza (patrz punkt 4.4.)
- z kwasicą metaboliczną
- z objawami ze strony przewodu pokarmowego lub u pacjentów, u których występował ból żołądka po uprzednim stosowaniu tego produktu leczniczego
- z chorobą wrzodową aktualnie lub w wywiadzie i (lub) z krwawieniem z żołądka lub jelit, lub innymi rodzajami krwawienia, np. z naczyń mózgowych
- z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek
- ze skazą krwotoczną lub zaburzeniami krzepnięcia, takimi jak hemofilia i hipoprotrombinemia oraz w przypadku jednoczesnego leczenia antykoagulacyjnego
- z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej
- stosujących metotreksat w dawkach > 15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5)
- z uczuleniem na orzeszki ziemne i soję
- z dną moczanową
- w trakcie karmienia piersią
- w dawkach kwasu acetylosalicylowego większych niż 100 mg na dobę, jeśli pacjentka jest w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bisoprolol

Bisoprolol musi być stosowany z ostrożnością:

- u pacjentów z cukrzycą, z dużą zmiennością stężenia glukozy we krwi; objawy hipoglikemii mogą być maskowane (np. tachykardia, kołatanie serca lub nasilone pocenie). Beta-adrenolityki mogą dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii, gdy są stosowane jednocześnie z pochodnymi sulfonylomocznika. Pacjentów z cukrzycą należy informować o konieczności uważnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).
- u pacjentów stosujących ścisłą dietę
- podczas leczenia odczulającego. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną może nie zawsze przynosić oczekiwany skutek terapeutyczny
- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia
- u pacjentów z dławicą Prinzmetala
- w zarostowej chorobie tętnic obwodowych. Może dojść do nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia.

Bisoprolol musi być stosowany z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową i towarzyszącą niewydolnością serca.

U pacjentów chorych na łuszczycę lub z łuszczycą w wywiadzie, beta-adrenolityki (np. bisoprolol), mogą być stosowane jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Objawy nadczynności tarczycy mogą być maskowane podczas leczenia bisoprololem.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol może być stosowany po uprzednim zablokowaniu receptorów alfa.

U pacjentów otrzymujących znieczulenie ogólne, beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko wystąpienia arytmii i niedotlenienia mięśnia sercowego podczas indukcji, intubacji i w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się, aby kontynuować leczenie beta-adrenolitykami w okresie okołooperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o prowadzeniu leczenia beta-adrenolitykami, ponieważ mogą wystąpić interakcje z innymi lekami prowadzące do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii i odruchowej zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeżeli uzna się za konieczne przerwanie leczenia beta-adrenolitykami przed zabiegiem chirurgicznym, należy to zrobić przez stopniowe zmniejszenie dawki i odstawienie produktu leczniczego całkowicie na 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

Mimo, że beta-adrenolityki o działaniu kardioselektywnym (beta1) mogą wpływać w mniejszym stopniu na czynność płuc niż nieselektywne beta-adrenolityki, tak jak w przypadku wszystkich beta-adrenolityków, należy unikać ich podawania u pacjentów z obturacyjną chorobą dróg oddechowych, chyba że istnieją istotne kliniczne powody ich zastosowania. Jeśli istnieją takie powody, produkt leczniczy Bisoratio ASA powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. U pacjentów z obturacyjną chorobą dróg oddechowych leczenie bisoprololem należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem nowych objawów (np. duszności, nietolerancji wysiłkowej, kaszlu).

W przypadku astmy oskrzelowej lub przewlekłej, obturacyjnej choroby płuc, które mogą wywoływać objawy, zaleca się jednoczesne stosowanie leków rozszerzających oskrzela. U chorych z astmą może sporadycznie występować zwiększenie oporów w drogach oddechowych i dlatego może być konieczne zwiększenie dawki $beta_2$-adrenomimetyków.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, typu werapamilu lub diltiazemu, lub z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi zazwyczaj nie jest zalecane. W celu uzyskania szczegółowych informacji, patrz punkt 4.5.

Sportowcy: sportowcy powinni pamiętać, że produkt ten zawiera substancję czynną, która może dawać pozytywne wyniki w testach antydopingowych.

Kwas acetylosalicylowy
Nie zaleca się i należy ogólnie unikać jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi (pochodne kumaryny, heparyny) oraz z innymi lekami zmieniającymi hemostazę (np. leki przeciwpłytkowe, przeciwzapalne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego zastosowania, wskazane jest częste monitorowanie współczynnika INR (znormalizowany czas protrombinowy, ang. *international normalized ratio* - INR), a pacjentom należy zalecić obserwację w kierunku krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego.

Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, katar sienny, polipy błony śluzowej nosa i przewlekłe choroby układu oddechowego. Ostrzeżenie to dotyczy także pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (np. odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje.

Pacjenci z chorobą wrzodową i (lub) krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie powinni unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego (który może powodować podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego i krwawienie). Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia nadal występują z powodu zawartości kwasu acetylosalicylowego, lekarz może zalecić przerwanie stosowania tego produktu leczniczego.

Zaleca się ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie leki, które zwiększają ryzyko owrzodzenia, takie jak: doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i deferazyroks (patrz punkt 4.5).

Rzadko obserwowano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, w związku z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8). Należy przerwać stosowanie kapsułek produktu Bisoratio ASA w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki na skórze, błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na działania niepożądane podczas stosowania NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, w szczególności na krwawienia z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą być śmiertelne. Jeśli jest wymagane długotrwałe leczenie pacjenci powinni być systematycznie badani.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby (ponieważ kwas acetylosalicylowy jest metabolizowany głównie w wątrobie, patrz punkt 5.2) i u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy regularnie przeprowadzać badania czynności wątroby u pacjentów wykazujących niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby.

Nawet w małych dawkach kwas acetylosalicylowy zmniejsza wydalanie kwasu moczowego.
W związku z tym, u pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego lub leczonych produktami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego (np. benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon) kwas acetylosalicylowy może wywołać napad dny moczanowej (patrz punkt 4.5).

Kwas acetylosalicylowy musi być stosowany z ostrożnością w przypadkach bardzo obfitego krwawienia miesiączkowego.
Zalecane jest przerwanie stosowania kwasu acetylosalicylowego przed zabiegami chirurgicznymi (w tym ekstrakcją zęba) z powodu ryzyka przedłużającego się krwawienia lub nasilonego krwawienia. Długość przerwy w leczeniu powinna zostać określona indywidualnie, ale zwykle jest to jeden tydzień.

Istnieje potencjalny związek pomiędzy stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u dzieci a wystąpieniem zespołu Reye’a. Zespół Reye'a to bardzo rzadka choroba, która wpływa na mózg i wątrobę, i może być śmiertelna. W związku z tym nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u dzieci w wieku poniżej 16 lat, chyba że zostanie to wyraźnie zalecone.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową i jest przeciwwskazany u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne i soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Bisoprolol

Leczenie skojarzone niezalecane

Antagoniści kanału wapniowego typu werapamil i w mniejszym stopniu typu diltiazem: niekorzystny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem może prowadzić do głębokiego niedociśnienia i bloku przedsionkowo-komorowego.

Ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe (np. klonidyna, metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna): jednoczesne stosowanie z ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może zmniejszyć ośrodkową impulsację współczulną i doprowadzić do zmniejszenia częstości tętna i frakcji wyrzutowej oraz rozszerzenia naczyń. Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza przed zakończeniem blokady receptorów beta, może zwiększać ryzyko powstania tzw. nadciśnienia z odbicia.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid; lidokaina, fenytoina; flekainid, propafenon): może wystąpić nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nasilenie ujemnego działania inotropowego.

Antagoniści kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina: u pacjentów z niewydolnością serca nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia i dalszego pogorszenia wydolności komór.

Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron): wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego może być nasilony.

Leki parasympatykomimetyczne: jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w jaskrze) mogą nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilają działanie hipoglikemizujące. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii. Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków z pochodnymi sulfonylomocznika może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Leki stosowane w znieczuleniu: osłabiają odruchową tachykardię i zwiększają ryzyko niedociśnienia (w celu uzyskania dalszych informacji na temat znieczulenia ogólnego, patrz punkt 4.4).

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna): powodują zwolnienie częstości akcji serca i wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie bisoprololu.

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): jednoczesne podawanie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych leków.

Leki sympatykomimetyczne pobudzające zarówno adrenoreceptory alfa- i beta- (np. noradrenalina, adrenalina): jednoczesne stosowanie z bisoprololem może ujawniać działanie, w których pośredniczą alfa-adrenoreceptory, polegające na zwężaniu naczyń, co wywołuje wzrost ciśnienia i nasilenie objawów chromania przestankowego. Tego typu interakcje uważa się za częściej występujące przy stosowaniu nieselektywnych beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych jak również innych leków nasilających działanie przeciwnadciśnieniowe (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Meflochina: nasila ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): nasilają działanie zmniejszające ciśnienie beta-adrenolityków, ale jednocześnie zwiększają ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Ryfampicyna: powoduje niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu, prawdopodobnie z powodu hamowania enzymów metabolizujących leki w wątrobie. W normalnych warunkach nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Pochodne ergotaminy: nasilają zaburzenia krążenia obwodowego.

Kwas acetylosalicylowy
Zastosowanie kilku inhibitorów agregacji płytek krwi, tj. kwasu acetylosalicylowego, NLPZ, tyklopidyny, klopidogrelu, tyrofibanu, eptyfibatydu zwiększa ryzyko krwawienia, podobnie jak ich połączenie z heparyną i jej pochodnymi (hirudyna, fondaparynuks), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i trombolitykami. Kliniczne i biologiczne wskaźniki hemostazy powinny być regularnie monitorowane.

Leczenie skojarzone przeciwwskazane
Metotreksat (stosowany w dawkach > 15 mg na tydzień): skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego powoduje zwiększenie toksyczności hematologicznej metotreksatu z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu z tym produktem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone niezalecane
Leki o działaniu urykozurycznym (benzbromaron, probenecyd i sulfinpirazon): zmniejszony wpływ na wydalanie kwasu moczowego poprzez konkurencję kwasu acetylosalicylowego w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe. Dlatego też jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z lekami urykozurycznymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością
Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe diuretyków i innych środków obniżających ciśnienie. Analogicznie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Leki moczopędne: ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poprzez zmniejszenie syntezy prostaglandyn. Zalecane jest nawodnienie pacjenta i monitorowanie czynności nerek na początku leczenia.

Kwas acetylosalicylowy wywiera antagonistyczne działanie wobec spironolaktonu.

Kortykosteroidy: jednoczesne stosowanie kortykosteroidów może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego i choroby wrzodowej.

Metotreksat (stosowany w dawkach < 15 mg na tydzień): skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego powoduje zwiększenie toksyczności hematologicznej metotreksatu z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. W ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego należy cotygodniowo kontrolować morfologię krwi. Dokładne monitorowanie należy prowadzić w przypadku nawet łagodnych zaburzeń czynności nerek, jak również w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

Heparyny stosowane w dawce leczniczej lub u pacjentów w podeszłym wieku: w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny w dawce leczniczej lub u pacjentów w podeszłym wieku występuje ryzyko krwawienia. Zalecane jest uważne monitorowanie wskaźników INR, APTT (czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* - APTT) i (lub) czasu krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów.

Glikozydy nasercowe (np. digoksyna): NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) (w tym kwas acetylosalicylowy) mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate* - GFR) oraz zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu.

Lit: kwas acetylosalicylowy utrudnia wydalanie litu przez nerki, co prowadzi do zwiększonych stężeń litu w osoczu. Zaleca się kontrolowanie stężeń digoksyny i litu na początku i na końcu leczenia bisoprololem z kwasem acetylosalicylowym. Może wystąpić konieczność dostosowania dawki.

Inhibitory anhydrazy węglanowej (acetazolamid): może powodować ciężką kwasicę i zwiększone toksyczne działanie na obwodowy układ nerwowy.

Cyklosporyna i takrolimus: jednoczesne stosowanie NLPZ z cyklosporyną lub takrolimusem może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności cyklosporyny i takrolimusu. Czynność nerek należy monitorować w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z kwasem acetylosalicylowym.

Walproinian: zgłaszano, iż kwas acetylosalicylowy zmniejsza wiązanie walproinianu z białkami osocza, zwiększając tym samym stężenia wolnej frakcji walproinianu w osoczu w stanie stacjonarnym.

Fenytoina: salicylany zmniejszają wiązanie fenytoiny z białkami osocza. To może prowadzić do zmniejszonego całkowitego stężenia fenytoiny w osoczu i zwiększenia wolnej frakcji fenytoiny. Stężenie frakcji niezwiązanej, a tym samym działanie terapeutyczne, nie wydaje się być znacząco zmienione.

Ibuprofen: dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Jednak ze względu na ograniczone dane na ten temat oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych ex vivo do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie metamizolu z kwasem acetylosalicylowym może zmniejszać działanie hamujące kwas u acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Z tego względu metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małych dawkach w celu ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

<u>Leczenie skojarzone, które należy rozważyć</u>
Inne leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny, heparyny w dawkach profilaktycznych), inne leki przeciwpłytkowe lub inne trombolityki oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, np. sertralina lub paroksetyna): zwiększają ryzyko krwawienia.

NLPZ: powodują zwiększone ryzyko krwawienia i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz dalsze wydłużenie czasu krwawienia.

Leki zobojętniające: leki zobojętniające mogą zwiększyć wydalanie kwasu acetylosalicylowego poprzez alkalizujące działanie na mocz.

Zasadnicze niezgodności dotyczą soli żelaza, węglanów i wodorotlenków alkalizujących.

Alkohol: powoduje zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwcukrzycowe np. pochodne sulfonylomocznika: kwas acetylosalicylowy może zwiększać działanie hipoglikemiczne.

Metoklopramid: nasila działanie kwasu acetylosalicylowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Bisoratio ASA, kapsułki twarde podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bisoratio ASA, kapsułki twarde u kobiet w ciąży.

Bisoprolol
Bisoprolol wykazuje działania farmakologiczne, które mogą mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód i (lub) noworodka (patrz punkt 5.3). Ogólnie rzecz biorąc, leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ łożyskowy, co wiąże się z zahamowaniem wzrostu płodu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia) u płodu i noworodka. W razie konieczności leczenia beta-adrenolitykami należy stosować selektywne $beta_1$-adrenolityki.

Nie zaleca się stosowania bisoprololu podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.
W przypadku konieczności leczenia bisoprololem zaleca się monitorowanie przepływu łożyskowego i wzrostu płodu. W przypadku szkodliwego wpływu na ciążę lub płód należy rozważyć inne leczenie. Noworodki muszą być uważnie obserwowane. Objawów hipoglikemii i bradykardii należy się zwykle spodziewać w ciągu pierwszych 3 dni życia.

Kwas acetylosalicylowy
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, występowania wad wrodzonych serca i wytrzewień wrodzonych. Całkowite ryzyko wystąpienia wrodzonych wad sercowo-naczyniowych zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością okresu terapii. U zwierząt po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn zaobserwowano zwiększone ryzyko obumarcia zapłodnionego jaja w okresie przed i po zagnieżdżeniu się w macicy oraz zwiększone ryzyko obumarcia zarodka lub płodu. Dodatkowo, u zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, donoszono o zwiększonej liczbie przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych. Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy stosować jak najmniejszą dawkę kwasu acetylosalicylowego i przez jak najkrótszy czas, jeśli jest on stosowany przez kobiety usiłujące zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Małe dawki (do 100 mg/dobę i włącznie):

Badania kliniczne wskazują, że dawki do 100 mg/kwasu acetylosalicylowego/dobę do ograniczonego stosowania w położnictwie, wymagające specjalistycznego monitorowania, wydają się bezpieczne.

Dawki od 100 mg/dobę do 500 mg/dobę:

Nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania dawek od 100 mg/dobę do 500 mg/dobę. Dlatego też, poniższe zalecenia dotyczące dawek 500 mg/dobę i wyższych mają zastosowanie również do tego zakresu dawek.

Dawki 500 mg/dobę i wyższe:

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie kwasu acetylosalicylowego może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustępowała po zaprzestaniu leczenia. Dlatego też, nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli kwas acetylosalicylowy jest stosowany przez kobietę starającą się o dziecko lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania jak najkrótszy. Od 20 tygodnia ciąży należy rozważyć prenatalne monitorowanie małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na działanie kwasu acetylosalicylowego przez kilka dni. Należy przerwać podawanie kwasu acetylosalicylowego w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie płodu na:

- działania toksyczne na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej).

Ponadto, w końcowym okresie ciąży inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie matki i noworodka na:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia oraz działanie antyagregacyjne, które może ujawnić się nawet po zastosowaniu małych dawek
- zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

W konsekwencji kwas acetylosalicylowy w dawkach 100 mg/dobę lub większych jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Dawki do 100 mg/dobę i włącznie można stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem położniczym.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka ludzkiego. Salicylany i ich metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Dlatego też karmienie piersią nie jest zalecane podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Płodność
Brak danych dotyczących możliwego wpływu tego produktu leczniczego na płodność u mężczyzn lub kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, bisoprolol nie wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak, ze względu na indywidualne reakcje pacjentów na lek, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn może być zaburzona. Należy to rozważyć szczególnie na początku leczenia i po zmianie leku a także w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Zastosowano następujące definicje dotyczące określenia częstości występowania:

Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bisoprolol
Następujące dane uzyskano dla bisoprololu:

Badania diagnostyczne
Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT).

Zaburzenia serca
Niezbyt często: bradykardia, nasilenie istniejącej niewydolności serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Zaburzenia ucha i błędnika
Rzadko: zaburzenia słuchu.

Zaburzenia oka
Rzadko: zmniejszenie wydzielania łez (należy to uwzględnić w przypadku pacjenta stosującego soczewki kontaktowe).
Bardzo rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: dolegliwości żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty, biegunka, zaparcia.

Zaburzenia ogólne
Często: uczucie zmęczenia*.
Niezbyt często: osłabienie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: zawroty głowy*, ból głowy*.
Rzadko: omdlenie.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: zaburzenia potencji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjna choroba dróg oddechowych w wywiadzie.
Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: reakcje nadwrażliwości (takie jak: świąd, zaczerwienienie, wysypka).

Bardzo rzadko: beta-adrenolityki mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy, lub wywoływać wysypkę łuszczycopodobną, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: osłabienie mięśni, skurcze mięśni.

Zaburzenia naczyniowe
Często: uczucie ziębnięcia lub drętwienia kończyn.
Niezbyt często: niedociśnienie.

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja.
Rzadko: koszmary senne, omamy.

*Objawy te występują zwykle na początku leczenia. Są one zazwyczaj łagodne i zwykle ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

Kwas acetylosalicylowy
Działania niepożądane są często zależne od dawki i spowodowane działaniem farmakologicznym kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 5.1). Większość działań niepożądanych zwykle jest związana z przewodem pokarmowym. U pacjentów z rozpoznanymi alergiami lub astmą występuje zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości. Może rozwinąć się nadwrażliwość krzyżowa z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: zwiększona skłonność do krwawień.
Niezbyt często: krew w moczu.
Rzadko: zespół krwotoczny (krwawienie z nosa, krwawienie dziąseł, krwawe wymioty i utrata krwi z kałem, itp.), trombocytopenia, granulocytoza, niedokrwistość aplastyczna.
Nieznana: przypadki krwawień z przedłużonym czasem krwawienia, jak krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, bardziej obfita menstruacja. Objawy mogą się utrzymywać przez okres 4-8 dni po przerwaniu podawania kwasu acetylosalicylowego. W wyniku tego może zwiększyć się ryzyko krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego.
Istniejące krwawienie (krwawe wymioty, smoliste stolce) lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, może prowadzić do anemii z niedoboru żelaza (częstsze po większych dawkach).

Zaburzenia endokrynologiczne
Bardzo rzadko: hipoglikemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Nieznana: hiperurykemia.

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: krwotok wewnątrzczaszkowy, zawroty głowy.
Nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo), ból głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: nieżyt nosa, duszność.
Rzadko: skurcz oskrzeli, napady astmy.

Zaburzenia ucha i błędnika
Nieznana: osłabienie słuchu, szumy uszne.

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko: krwotoczne zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: krwotok miesiączkowy.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: zapalenie błony śluzowej żołądka, niestrawność, łagodne do umiarkowanego krwawienie z przewodu pokarmowego. Długotrwałe lub powtarzające się krwawienie może prowadzić do niedokrwistości.
Rzadko: silne krwawienia z przewodu pokarmowego, nudności i wymioty.
Nieznana: owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy i perforacja, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: pokrzywka.
Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, plamica, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Nieznana: ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą niewydolnością nerek, dekompensacją serca, zespołem nerczycowym lub stosujących jednocześnie leki moczopędne. Zatrzymanie wody i soli.

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk alergiczny, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs.
Bardzo rzadko: nasilenie objawów alergii pokarmowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309,
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Bisoprolol
Najczęściej występujące objawy przedawkowania beta-adrenolityków to bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Zgłoszono tylko kilka przypadków przedawkowania (maksymalnie: 2 000 mg) bisoprololu. Odnotowano bradykardię i (lub) niedociśnienie. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia. Istnieje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą, dużą dawkę bisoprololu i prawdopodobnie pacjenci z niewydolnością serca są bardzo wrażliwi.

Ogólnie, jeśli dojdzie do przedawkowania, należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie wspomagające i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol trudno usunąć za pomocą dializy. Na podstawie oczekiwanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki:

Bradykardia: podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. W pewnych okolicznościach może okazać się konieczne tymczasowe zastosowanie stymulatora serca.

Niedociśnienie: dożylne uzupełnienie płynów oraz podanie leków wazopresyjnych. Również pomocne może okazać się dożylne zastosowanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): Należy dokładnie monitorować pacjentów i leczyć dożylnymi wlewami izoprenaliny lub tymczasowo zastosować stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo, leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta$_2$-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: podać dożylnie glukozę.

Kwas acetylosalicylowy
Przedawkowanie jest mało prawdopodobne ze względu na małą zawartość kwasu acetylosalicylowego w tym produkcie leczniczym. Jednak zatrucie (przypadkowe przedawkowanie) u bardzo małych dzieci lub przedawkowanie terapeutyczne u pacjentów w podeszłym wieku może objawiać się następująco: Objawy średnio nasilonego zatrucia: zawroty głowy, ból głowy, szumy uszne, dezorientacja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo), głuchota, pocenie się, uczucie ciepła w kończynach i skaczące tętno, wzrost częstości oddechu, hiperwentylacja oraz zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty i ból brzucha).

Z objawami ciężkiego zatrucia związane są ciężkie zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Początkowo występuje hiperwentylacja, która powoduje zasadowicę oddechową. Następnie występuje kwasica oddechowa spowodowana zahamowaniem ośrodka oddechowego. Dodatkowo pojawia się kwasica metaboliczna spowodowana obecnością salicylanów. Kwasica może zwiększać przekraczanie salicylanów przez barierę krew-mózg. Biorąc pod uwagę, że objawy u dzieci, niemowląt i małych dzieci widoczne są często tylko w końcowej fazie zatrucia, zwykle dochodzi do fazy kwasicy mleczanowej. Ponadto, mogą wystąpić następujące objawy: hipertermia i nasilone pocenie prowadzące do odwodnienia, uczucie niepokoju, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresja układu oddechowego może prowadzić do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej lub zatrzymania oddechu. Dawka śmiertelna kwasu acetylosalicylowego wynosi 25-30 g. Stężenia salicylanów w osoczu powyżej 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerują zatrucie.

Jeśli przyjęto dawkę toksyczną wymagana jest natychmiastowa hospitalizacja. W przypadku umiarkowanego zatrucia można podjąć próbę sprowokowania wymiotów; jeśli się to nie uda, wskazane jest przeprowadzenie płukania żołądka. Następnie należy podać węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (lek przeczyszczający). Alkalizacja moczu (250 mmol $NaHCO_3$ przez 3 godziny) z jednoczesną kontrolą wartości pH. W przypadku ciężkiego zatrucia preferuje się hemodializę. Inne objawy zatrucia należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne, preparaty złożone bisoprololu.
Kod ATC: C07FX04

Mechanizm działania
Bisoprolol jest silnym, wysoko selektywnym lekiem blokującym receptory beta$_1$-adrenergiczne. Mechanizm działania nie jest jasny, ale wiadomo, że bisoprolol znacząco obniża aktywność reninową

osocza. U pacjentów z dławicą piersiową blokada receptorów beta$_1$-adrenergicznych zmniejsza częstość skurczów serca i tym samym zapotrzebowanie na tlen. Dlatego bisoprolol jest skuteczny w eliminowaniu lub zmniejszaniu objawów.

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek: blokuje cyklooksygenazę w płytkach krwi poprzez acetylację, co hamuje syntezę tromboksanu A2, fizjologicznie aktywowanej substancji, uwalnianej przez płytki krwi i odgrywającej rolę w powikłaniach miażdżycowych.
Dawki wielokrotne od 20 do 325 mg hamują aktywność enzymatyczną od 30 do 95%.
Ze względu na nieodwracalny charakter wiążący, działanie utrzymuje się przez czas życia trombocytów (7-10 dni). Działanie hamujące nie wyczerpuje się podczas długotrwałego leczenia, a aktywność enzymatyczna płytek krwi stopniowo powraca w ciągu 24-48 godzin po przerwaniu leczenia.
Kwas acetylosalicylowy wydłuża czas krwawienia średnio o około 50% do 100%, ale obserwowano indywidualne zmiany w tym zakresie.

Dane doświadczalne wskazują, iż ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Jednak ze względu na ograniczone dane oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bisoratio ASA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym, wtórnym nadciśnieniu tętniczym, dławicy piersiowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol
Bisoprolol wchłania się po podaniu doustnym i biodostępność wynosi około 90%. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%. Objętość dystrybucji wynosi około 3,5 l/kg mc. Klirens całkowity wynosi około 15 l/h. Okres półtrwania w osoczu wynosi 10-12 godzin, co przekłada się na działanie przez 24 godziny leku podawanego raz na dobę.

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. 50% jest metabolizowane w wątrobie do nieczynnego metabolitu, który następnie wydalany jest przez nerki. Pozostałe 50% jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Ponieważ eliminacja leku zachodzi w takim samym stopniu przez nerki i wątrobę, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek. Nie badano farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca i z zaburzeniami czynności wątroby lub z niewydolnością nerek.

Parametry farmakokinetyczne bisoprololu mają przebieg liniowy i nie zależą od wieku pacjenta.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa III wg NYHA - Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego - ang. *New York Heart Association*) stężenia bisoprololu w osoczu są większe i okres półtrwania jest dłuższy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym u osób otrzymujących bisoprolol w dawce 10 mg na dobę wynosi 64±21 ng/ml, zaś okres półtrwania 17±5 godz.

Kwas acetylosalicylowy
Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągane jest po około 50 min (t_{max}). Głównym miejscem wchłaniania jest górny odcinek jelita cienkiego. Jednakże znaczna część dawki jest już hydrolizowana do kwasu salicylowego w ścianie jelita podczas wchłaniania. Stopień hydrolizy zależy od szybkości wchłaniania.
Jednoczesne spożywanie pokarmu opóźnia wchłanianie kwasu acetylosalicylowego (mniejsze stężenia w osoczu), ale go nie zmniejsza.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji kwasu acetylosalicylowego wynosi około 0,16 l/kg masy ciała. Kwas salicylowy jest pierwszym produktem przemiany kwasu acetylosalicylowego i wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą w ponad 90%. Kwas salicylowy powoli przenika do płynu stawowego. Przenika przez barierę łożyskową i do mleka.

Metabolizm
Kwas acetylosalicylowy jest szybko metabolizowany do kwasu salicylowego na drodze hydrolizy. Okres półtrwania jest krótki: ok. 15-20 minut. Kwas salicylowy jest następnie przekształcany do postaci sprzężonej z glicyną i kwasem glukuronowym i w ilości śladowej do kwasu gentyzynowego. W większych dawkach terapeutycznych zdolność przekształcania kwasu salicylowego jest zwiększona, ponieważ farmakokinetyki stają się nieliniowe. Powoduje to wydłużenie pozornego okresu półtrwania w fazie eliminacji kwasu salicylowego z kilku godzin do około 24 godzin.

Eliminacja
Wydalanie odbywa się głównie przez nerki. Resorpcja kanalikowa kwasu salicylowego jest zależna od pH. Z powodu alkalizacji moczu udział niezmienionego kwasu acetylosalicylowego w moczu może zwiększyć się z ok. 10% do ok. 80%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol
Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach działał toksycznie na ciężarne samice (powodował zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz zarodek i płód (zwiększona częstość resorpcji, zmniejszona urodzeniowa masa ciała, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogennie.

Kwas acetylosalicylowy
W badaniach na szczurach, obserwowano działanie fetotoksyczne i teratogenne kwasu acetylosalicylowego przy dawkach toksycznych dla matki. Znaczenie kliniczne nie jest znane, ponieważ dawki stosowane w badaniach przedklinicznych są znacznie większe (co najmniej 7-krotnie) niż maksymalne zalecane dawki dla wybranych wskazań sercowo-naczyniowych.
Nie obserwowano działania rakotwórczego w badaniach na myszach i szczurach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki z kwasem acetylosalicylowym:
Skrobia kukurydziana
Kwas stearynowy
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka Opadry OY-B-28920 White
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk
Lecytyna
Guma ksantan

Proszek z bisoprololu fumaranem
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Osłonka:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz
Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.
Wielkości opakowań: 14, 28, 30 i 90 kapsułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bisoratio ASA, 5 mg + 75 mg, kapsułki, twarde: 19912
Bisoratio ASA, 10 mg + 75 mg, kapsułki, twarde: 19913

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 maja 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO