Příloha č. 3 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn. sukls41686/2011
a příloha k sp. zn.sukls132135/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bisoprolol Mylan 2,5 mg, potahované tablety

Bisoprolol Mylan 5 mg, potahované tablety

Bisoprolol Mylan 10 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 2,5 mg
Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg
Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg

Pomocné látky:
Bisoprolol Mylan 2,5 mg: každá tableta obsahuje 30 mg laktosy
Bisoprolol Mylan 5 mg: každá tableta obsahuje 30 mg laktosy, 0,069 mg tartrazinu (E102)
Bisoprolol Mylan 10 mg: každá tableta obsahuje 30 mg laktosy, 0,042 mg oranžové žluti (E110)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
Bisoprolol Mylan 2,5 mg: šedé, podlouhlé , bikonvexní potahované tablety se zářezy po straně, s vyraženým 'BL & 2' a půlící rýhou na straně jedné a 'M' na straně druhé.Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

Bisoprolol Mylan 5 mg: světle žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety se zářezy po straně,s vyraženým 'BL & 4' a půlící rýhou na straně jedné a 'M' na straně druhé.
Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

Bisoprolol Mylan 10 mg: světle oranžové až naoranžovělé , podlouhlé, bikonvexní potahované tablety se zářezy po straně, s vyraženým, 'BL & 6' a půlící rýhou straně jedné a 'M' na straně druhé.
Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

Léčba chronické stabilní anginy pectoris.
Léčba stabilizované chronické srdeční nedostatečnosti se sníženou systolickou funkcí levé komory, jako doplněk léčby inhibitory ACE a diuretiky, případně i srdečními glykosidy (dodatečné informace v oddíle 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety bisoprolol fumaratu se mají užívat ráno, a mohou se užívat při jídle. Mají se zapít tekutinou a nesmějí se kousat.

Dospělí

Léčba hypertenze a chronické stabilní anginy pectoris

Dávkování je třeba upravit individuálně. Doporučuje se zahájit dávkou 5 mg denně. Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně s maximální doporučovanou dávkou 20 mg denně.

Pacienti s poruchou ledvin
U pacientů s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) dávka nemá překročit 10 mg jednou denně. Tato dávka se případně dá rozdělit na dvě poloviční dávky denně.

Pacienti s těžkou poruchou jater
Úprava dávkování není nutná, doporučuje se však pečlivé monitorování.

Starší pacienti
Za normálních okolností není nutná úprava dávkování. Doporučuje se zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou.

Děti
S použitím u dětí nejsou k dispozici žádné zkušenosti a použití bisoprololu není tudíž u dětí doporučeno.

Přerušení léčby
Léčba by se neměla ukončit náhle (viz bod 4.4). Dávka by se měla snižovat pomalu, vždy po týdnu o polovinu.

Léčba stabilizované chronické srdeční nedostatečnosti

Dospělí
Standardní léčbou chronické srdeční nedostatečnosti je podávání inhibitoru ACE (anebo blokátoru angiotensinového receptoru v případě nesnášenlivosti inhibitorů ACE), beta-blokátorů, diuretik a v případě potřeby srdečních glykosidů. Je třeba, aby při zahájení terapie bisoprololem byl pacient stabilizován (nikoli s akutní nedostatečností).

Doporučuje se, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s terapií chronického srdečního selhávání.

Titrační fáze
Léčba stabilní chronické srdeční nedostatečnosti bisoprololem vyžaduje titrační fázi.

Léčbu bisoprololem je třeba zahájit postupným titračním zvyšováním dávek v těchto krocích:

- 1,25 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, a pokud se dávka dobře snáší, zvýšit ji na
- 2,5 mg jednou denně po další týden, a pokud se dobře snáší zvýšit na
- 3,75 mg jednou denně po další týden, a pokud se dobře snáší zvýšit na
- 5 mg jednou denně po následující 4 týdny, a pokud se dobře snáší zvýšit na
- 7,5 jednou denně po následující 4 týdny, a pokud se dobře snáší zvýšit na
- 10 mg jednou denně k udržovací léčbě.

Maximální doporučená dávka je 10 mg jednou denně.

V průběhu období titrace i po něm se může objevit přechodné zhoršení srdeční nedostatečnosti, hypotenze nebo bradykardie.

Doporučuje se časté monitorování základních životních funkcí (tepová frekvence, krevní tlak) a příznaků zhoršení srdeční nedostatečnosti v průběhu titrační fáze. Příznaky se mohou objevit již v průběhu prvního dne po zahájení léčby.

Modifikace léčebného postupu
Jestliže se maximální doporučovaná dávka dobře nesnáší, je možné zvážit postupné snižování dávky.

Při přechodném zhoršení srdeční nedostatečnosti, hypotenzi nebo bradykardii se doporučuje znova rozvážit dávkování průvodní medikace.
Také může být nutné dočasně snížit dávku bisoprololu anebo zvážit přerušení podávání.

Když se pacient znova stabilizuje, je vždycky třeba zvážit opětné zahájení a/nebo opětné titrační zvyšování terapie bisoprololem.

Při úvahách o přerušení léčby se doporučuje pozvolné snižování dávky, protože náhlé vysazení může vyvolat akutní zhoršení pacientova stavu.

Všeobecně je léčba stabilizované chronické srdeční nedostatečnosti bisoprololem dlouhodobá.

Zvláštní populace

Insuficience ledvin nebo jater
Nejsou k dispozici informace ohledně farmakokinetiky bisoprololu u pacientů s chronickou srdeční nedostatečností a s poruchou jaterních nebo renálních funkcí. Titrace u těchto pacientů se proto musí dít se zvláštní opatrností.

Starší pacienti
Úprava dávkování není za normálních okolností nutná.

Děti
S použitím u dětí nejsou k dispozici žádné zkušenosti a použití bisoprololu není tudíž u dětí doporučeno.

4.3 Kontraindikace

Bisoprolol Mylan je kontraindikován:
- při hypersenzitivitě na bisoprolol nebo na kteroukoli pomocnou látku
- při akutní srdeční nedostatečnosti nebo v průběhu episod dekompensace srdeční nedostatečnosti, vyžadujících i.v. inotropní léčbu
- při kardiogenním šoku
- při AV blokádě druhého a třetího stupně (bez pacemakeru)
- při syndromu chorého sinu
- při sinoatriální blokádě

- při symptomatické bradykardii
- při symptomatické hypotenzi
- při těžkém bronchiálním astmatu nebo při těžké chronické obstrukční plicní nemoci
- při pozdních stadiích periferního okluzivního onemocnění tepen nebo u těžkých forem Raynaudova syndromu
- při neléčeném feochromocytomu (viz bod 4.4)
- při metabolické acidóze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění:

Platí pouze pro chronickou srdeční nedostatečnost:
Léčbu stabilizované chronické srdeční nedostatečnosti bisoprololem je třeba zahájit speciální titrační fází (viz bod 4.2)

Platí pro všechny indikace:
Zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ukončení léčby bisoprololem nesmí být náhlé, pokud to není jasně uvedeno, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního stavu (viz bod 4.2).

Tablety obsahují laktózu - pacienti se vzácnými hereditárními problémy intolerance galaktózy, vrozeným nedostatkem laktosy a nebo s glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento přípravek neměli užívat.

Bisoprolol Mylan 5 mg: tableta obsahuje tartrazin (E102) - může vyvolat alergické reakce
Bisoprolol Mylan 10 mg: tableta obsahuje oranžovou žluť (E110) - může vyvolat alergické reakce

Bezpečností opatření:

Platí pouze pro hypertenzi nebo anginu pectoris
Bisoprolol musí být používán s opatrností u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris a průvodním srdečním selháním.

Platí pouze pro chronickou srdeční nedostatečnost:
Zahájení léčby bisoprololem vyžaduje pravidelné monitorování. Pro dávkování a způsob podání, prosím (viz bod 4.2).

Nejsou terapeutické zkušenosti s léčbou srdečního selhávání bisoprololem u pacientů s těmito chorobami a stavy:

- s insulindependentním diabetem (typu I)
- s těžce poškozenou funkcí ledvin
- s těžce poškozenou funkcí jater
- s restriktivní kardiomyopatií
- s vrozenou srdeční vadou
- s hemodynamicky významnou organickou chlopenní vadou
- s infarktem myokardu v posledních třech měsících

Platí pro všechny indikace:

Bisoprolol Mylan se musí užívat opatrně:

- při bronchospazmu (při bronchiálním astmatu, při obstrukčních chorobách dýchacích cest)

- při diabetu se silnými výkyvy hodnot glykémie; mohou se maskovat příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení)
- při naprostém hladovění
- při probíhající desenzibilizační terapii. Podobně jako jiné beta blokátory, může bisoprolol zvyšovat citlivost k alergenům jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. Podání epinefrinu nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek,
- při AV blokádě prvního stupně
- při Prinzmetalově angině
- při okluzívním onemocnění periferních arterií. Zesílení potíží se může vyvinout především při zahájení léčby)

Pacientům s psoriázou anebo s psoriázou v anamnéze by se beta-blokátory (např. bisoprolol) měly podávat pouze po pečlivém zvážení prospěchu proti rizikům.

Při terapii bisoprololem mohou být maskovány příznaky thyreotoxikózy

U pacientů s feochromocytomem se bisoprolol podávat nesmí bez předchozí blokády alfa-receptorů.

U pacientů podstupujících celkovou anestézii beta-blokátory snižují incidenci arytmií a ischémie myokardu při indukci a intubaci, a pak v pooperačním období. Běžně se doporučuje udržovat beta-blokádu průběžně v perioperační době. Anesteziolog musí o beta-blokádě vědět pro možnost interakcí s jinými léčivy, kdy by mohly vzniknout bradyarytmie, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat ztrátu krve. Jestliže se považuje za nutné beta-blokátory před chirurgickým výkonem odejmout, je třeba to udělat postupně a tak, aby po 48 hodin před anestézií byl pacient bez beta-blokátoru.

Při bronchiálním astmatu nebo jiných chronických obstrukčních plicních onemocněních, která mohou vyvolávat příznaky, je třeba současně podávat bronchodilatační terapii. Občas se může objevit zvýšení rezistence dýchacích cest u pacientů s astmatem, a proto může být nutné zvýšit dávku $beta_2$-stimulancií..

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučované kombinace:

<u>Platí pouze pro chronickou srdeční nedostatečnost:</u>

- Antiarytmika třídy I (např. disopyramid, chinidin, lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být potencován a negativní inotropní účinek může být zvýšen.

<u>Platí pro všechny indikace:</u>

- Antagonisté kalcia typu verapamilu, a v menší míře typu diltiazemu: Negativní vliv na kontraktilitu a na atrioventrikulární vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může způsobit těžkou hypotenzi a atrioventrikulární blokádu.

- Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin, methyldopa, moxonodin, rilmenidin): Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční nedostatečnost snížením centrálního tonu sympatiku (snížení tepové frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace). Náhlé vysazení, zejména předchází-li před přerušením aplikace beta-sympatolytik, může zvýšit riziko „rebound“-hypertenze.

Kombinace, které je třeba použít s opatrností:

Platí pouze pro hypertenzi nebo anginu pectoris:

- Antiarytmika třídy I (např. disopyramid, chinidin, lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být potencován a negativní inotropní účinek může být zvýšen.

Platí pro všechny indikace:

- Antagonisté kalcia typu dihydropyridinu jako např. felodipin a amlodipin: Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze, a nedá se vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení činnosti komor jako pumpy u pacientů se srdečním selháním.
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potencován.
- Topické beta-blokátory (např. oční kapky pro léčení glaukomu) mohou působit aditivně k systémovým efektům bisoprololu.
- Parasympatomimetika: Současné užití může prodloužit dobu atrioventrikulárního převodu a zvýšit riziko bradykardie.
- Insulin a perorální antidiabetika: Zesílení hypoglykemizujícího účinku. Blokáda adrenergních beta-receptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.
- Celková anestetika: Oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (další informace o celkové anestézii viz také v bodě 4.4).
- Digitalisové glykosidy: Snížení tepové frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního převodu.
- Nesteroidní antiflogistika (NSAID): NSAID mohou snížit hypotenzivní účinek bisoprololu.
- Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.
- Sympatomimetika aktivující jak adrenergní beta-receptory, tak i alfa-receptory (např. noradrenalin, adrenalin): Kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstriční účinky těchto látek, zprostředkované adrenergními alfa-receptory, a vyvolat zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. Má se za to, že tyto interakce jsou pravděpodobnější při použití neselektivních beta-sympatolytik.
- Současné použití s antihypertenzivy stejně jako s jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak (např. s tricyklickými antidepresivy, s barbituráty, s fenothiaziny) může zvýšit riziko vzniku hypotenze.

Kombinace vyžadující pozornost:

- Meflochin: Zvýšené riziko bradykardie.
- Inhibitory monoaminoxidázy (s výjimkou inhibitorů MAO-B): Zvýšený hypotenzivní účinek beta-blokátorů , ale také zvýšené riziko hypertenzní krize.
- Rifampicin: mírné snížení biologického poločasu bisoprololu možné vzhledem k indukci jaterních enzymů metabolizujících léčivo. Obvykle není nutná úprava dávkování.
- Deriváty ergotaminu: Exacerbace periferní oběhové poruchy.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství
Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou škodlivě ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně beta-blokátory snižují perfuzi placenty, což bylo spojováno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem a předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit u plodu i u novorozence. Jestliže je léčba topickými beta-blokátory nutná, je vhodné dát přednost látkám se selektivním $beta_1$-účinkem na adrenoreceptory.

Bisoprolol se nemá v těhotenství užívat, pokud to není jednoznačně nutné. Jestliže se terapie bisoprololem považuje za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentální krevní průtok a fetální růst. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod, je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozence je nutno pečlivě sledovat. Příznaky hypoglykémie a bradykardie se obvykle dají očekávat v průběhu prvních tří dnů.

Kojení
Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda se bisoprolol vylučuje do mateřského mléka u lidí nebo o bezpečnosti expozice bisoprololu u dětí. Proto se kojení v průběhu léčby bisoprololem nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ve studii s pacienty s ischemickou chorobou srdeční bisoprolol neporušil schopnost řídit motorové vozidlo. Vzhledem k individuálně rozdílné reaktivitě na přípravek však schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje může být porušena. To je třeba vzít v úvahu především při zahájení léčby a při změně medikace, stejně jako ve spojení s požíváním alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro charakteristiku frekvence výskytu nežádoucích účinků platí tato terminologie:

Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1.000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10.000 až <1/1.000)
Velmi vzácné (<1/10.000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Vyšetření:
Vzácné: Zvýšení koncentrace trigyceridů, zvýšení aktivity jaterních enzymů (ALT, AST).

Srdeční poruchy:
Velmi časté: Bradykardie (při léčbě srdečního selhávání)
Časté: Zhoršení stávajícího srdečního selhávání (při léčbě srdečního selhávání)
Méně časté: Poruchy AV převodu, zhoršení stávajícího srdečního selhávání (při léčbě hypertenze nebo anginy pectoris), bradykardie (při léčbě hypertenze nebo anginy pectoris);

Poruchy nervového systému:
Časté: závratě*, bolesti hlavy*
Vzácné: synkopa

Poruchy oka:
Vzácné: Snížená tvorba slz (nutno vzít v úvahu u pacientů s kontaktními čočkami)
Velmi vzácné: Konjunktivitidy

Poruchy ucha a labyrintu:
Vzácné: Poruchy sluchu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:
Méně časté: Bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem anebo s obstrukční plicní nemocí v anamnéze
Vzácné: Alergická rinitida

Gastrointestinální poruchy:
Časté: Gastrointestinální potíže jako je nauzea, zvracení, průjem, zácpa

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Vzácné: Reakce přecitlivělosti jako je svědění, zčervenání, vyrážka
Velmi vzácné: Beta-sympatolytika mohou vyvolat zhoršení psoriázy anebo vyvolat vznik psoriáze podobné vyrážky, alopecie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:
Méně časté: Svalová slabost a křeče

Cévní poruchy:
Časté: Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze, zejména u pacientů se srdečním selháním

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:
Časté: Asthenie (u pacientů s chronickým srdečním selháním), únava *
Méně časté: Asthenie (u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris)

Poruchy jater a žlučových cest:
Vzácné: Hepatitida

Poruchy reprodukčního systému a prsu:
Vzácné: Poruchy potence

Psychiatrické poruchy:
Méně časté: Poruchy spánku, deprese
Vzácné: Noční můry, halucinace.

Platí pouze pro hypertenzi nebo anginu pectoris:
*Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1 – 2 týdnů.

4.9 Předávkování

Nejčastější známky, očekávané po předávkování beta-blokátory jsou bradykardie, hypotenze, bronchospazmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s předávkováním bisoprololu, bylo hlášeno jen několik případů předávkování bisoprololem. Byly zjištěny bradykardie a / nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu, a pacienti se srdečním selháváním jsou pravděpodobně velmi citliví.

Obecně platí, že vyvine-li se předávkování, je nutné terapii bisoprololem zastavit a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu.

Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory je třeba uvážit tato všeobecná opatření, pokud jsou klinicky oprávněna.

Bradykardie: Podat intravenózně atropin. Jestliže odpověď není dostatečná, je možné opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivně chronotropními vlastnostmi. Za některých okolností může být nutné zavést transvenózně pacemaker.

Hypotenze: Je třeba podat intravenózně tekutiny a vazopresorické látky. Užitečný může být intravenózně podaný glukagon.

AV-blokáda (druhého a třetího stupně): Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit infuzí isoprenalinu anebo transvenózním zavedením srdečního pacemakeru.

Akutní zhoršení srdeční nedostatečnosti: Podat i.v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vazodilatancia.

Bronchospazmus: Zavést terapii bronchodilatátory, např. isoprenalinem, $beta_2$-sympatomimetiky a/nebo aminofylinem.

Hypoglykémie: Podat i.v. glukózu.

Omezené množství údajů naznačuje, že bisoprolol je stěží dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátor, selektivní. ATC kód: CO7AB07

Bisoprolol je vysoce selektivní $beta_1$-blokátor bez vnitřní (intrinsic) sympatomimetické aktivity a bez významného účinku stabilizujícího membrány. Má jenom nízkou afinitu k $beta_2$-receptorům hladkého svalstva bronchů a cév, stejně jako k beta-receptorům účastnícím se metabolických regulací. Proto se vcelku nedá očekávat, že by bisoprolol ovlivnil rezistenci dýchacích cest anebo metabolické účinky zprostředkované $beta_2$-receptory. Jeho $beta_1$-selektivita přesahuje hranice terapeutického rozsahu dávek.

Chronická srdeční nedostatečnost:
Indikace srdečního selhávání byla sledována ve studii CIBIS. Celkem 2647 pacientů bylo zařazeno, 83 % (N = 2202) bylo třídy NYHA III a 17 % (N = 445) třídy NYHA IV, mělo stabilizovanou symptomatickou systolickou srdeční nedostatečnost (ejekční frakce $\leq$35 %, na základě echokardiografie). Celková mortalita se snížila ze 17,3 % na 11,8 % (relativní snížení o 34 %). Bylo pozorováno snížení počtu náhlých úmrtí (3,6 % oproti 6,3 %, relativní snížení o 44 %) a snížený počet episod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci (12 % oproti 17,6 %, relativní snížení o 36 %). Mimoto bylo zjištěno i významné zlepšení funkčního stavu podle klasifikace NYHA. V průběhu zahájení a titrace bisoprololu se vyskytly hospitalizace pro bradykardii (0,53 %), hypotenzi (0,23 %) a akutní dekompenzaci (4,97 %), nebyly však častější než v placebové skupině (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počty fatálních a zneschopňujících iktů v průběhu celého studijního období byly 20 v bisoprololové skupině a 15 ve skupině placebové.

Studie CIBIS III sledovala 1010 pacientů ve věku $\geq$65 let s mírnou až středně těžkou chronickou srdeční nedostatečností (NYHA třídy II nebo III) a s ejekční frakcí levé komory $\leq$35 %, kteří dosud nebyli léčeni ani inhibitory ACE ani beta-blokátory ani blokátory angiotensinového receptoru. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprololu a enalaprilu po 6-24 měsíců po předchozím úvodním šestiměsíčním léčení buď bisoprololem nebo enalaprilem.

Byl zaznamenán trend směrem k vyššímu výskytu zhoršení srdečního selhání, když byl bisoprolol podáván jako úvodní 6 měsíční léčení. V analýze „per protocol“ nebyly prokázány horší výsledky, jestliže bisoprolol byl použit jako první oproti výsledkům, kdy jako první byl použit enalapril, obě strategie zahájení léčby chronického srdečního selhávání vykázaly podobnou frekvenci primárního kombinovaného kritického bodu hodnocení, úmrtí a hospitalizace, ke konci studie (32,4 % ve skupině s bisoprololem oproti 33,1 % ve skupině s enalaprilem jako prvním léčivem, v populaci „per protocol“). Studie ukázala, že bisoprolol se může použít také u starších pacientů s mírným až středním stupněm chronického srdečního selhávání.

Hypertenze nebo angina pectoris
Bisoprolol se používá k léčbě hypertenze a anginy pectoris. Tak jako u ostatních beta1-sympatolytik je mechanismus působení u hypertenze nejasný. Je však známo, že Bisoprolol výrazně snižuje aktivitu reninu v plazmě.
Antianginózní mechanismus: Bisoprolol inhibicí srdečních beta-receptorů inhibuje odpověď na aktivaci sympatiku. Tak se sníží srdeční frekvence a stažlivost, čímž se sníží nároky srdečního svalu na přívod kyslíku.

Při akutním podávání pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhávání bisoprolol snižuje tepovou frekvenci a tepový objem, a tím i minutový srdeční objem a spotřebu kyslíku. Při chronickém podávání se počáteční zvýšená periferní rezistence snižuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bisoprolol se téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Společně s velmi malým first-pass efektem v játrech má vysokou biologickou dostupnost přibližně 90 %. Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 30 %. Distribuční objem je 3,5 l/kg. Celková clearance je přibližně 15 l/h.

Biologický poločas (10-12 hodin) umožňuje 24 hodinový účinek bisoprololu při dávkování 1krát denně.

Bisoprolol se z těla vylučuje dvěma cestami. 50 % se metabolizuje v játrech na inaktivní metabolity, které se pak vylučují ledvinami. Zbývajících 50 % se ledvinami vylučuje v nemetabolizované formě. Protože eliminace se děje ledvinami a játry ve stejném rozsahu, není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkcí jater anebo ledvin.

U pacientů s chronickým srdečním selháváním (NYHA stupeň III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální koncentrace v plazmě za rovnovážného stavu je 64 ± 21 ng/ml při každodenní dávce 10 mg a poločas je 17 ± 5 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, a kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Tak jako ostatní beta-blokátory i bisoprolol měl ve vysokých dávkách toxické účinky na matku (vyvolal snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a na embryo/plod (zvýšená incidence resorpcí, snížená tělesná hmotnost potomstva, zpomalený fyzický vývoj), nebyl však teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

2,5 mg tablety:
Tableta:
Mikrokrystalická celulosa
Laktosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Sodná sůl kroskarmelosy

Potah:
Oxid titaničitý (E171)
Polydextrosa
Hypromelosa (E464)
Makrogol
Černý oxid železitý (E172)

5 mg tablety:
Tableta:
Mikrokrystalická celulosa
Laktosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát
Žlutý oxid železitý (E172)
Sodná sůl kroskarmelosy

Potah:
Oxid titaničitý (E171)
Polydextrosa (E1200)
Hypromelosa (E464)
Makrogol
Tartrazin (E102)
Indigokarmín (E132)

10 mg tablety:
Tableta:
Mikrokrystalická celulosa
Laktosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát
Červený oxid železitý (E172)
Sodná sůl kroskarmelosy

Potah:
Oxid titaničitý (E171)
Polydextrosa (E1200)
Hypromelosa (E464)
Makrogol

Žlutý oxid železitý (E172)
Oranžová žluť (E110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2,5mg:
Blistr: 18 měsíců
Lahvička: 18 měsíců

5 mg a 10 mg:
Blistr: 21 měsíců
Lahvička: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

2,5mg:
Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 ° C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 ° C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Spotřebujte do 30 dnů od otevření. Po otevření uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou.

5mg a 10mg:
Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 ° C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Lahvička: Uchovávejte při teplotě do 30 ° C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Spotřebujte do 30 dnů od otevření. Po otevření uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC / Al blistry. Blistr se skládá z průhledné PVC fólie a vnější vrstvy Al potažené tepelně zatavitelnou folií s obsahem 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 a 100 potahovaných tablet.

Bílá HDPE lahvička s bílým neprůhledným uzávěrem, lahvička obsahuje perforovaný zásobník se silikagelem a aktivním uhlím (vysoušedlo) s obsahem 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 a 1000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Generics [UK] Ltd.
Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bisoprolol Mylan 2,5 mg, potahované tablety : 77/914/10-C
Bisoprolol Mylan 5 mg, potahované tablety: 77/915/10-C
Bisoprolol Mylan 10 mg, potahované tablety: 77/916/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.11.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.9.2011