

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Bigital 5 mg/5 mg tablety**  
**Bigital 5 mg/10 mg tablety**  
**Bigital 10 mg/5 mg tablety**  
**Bigital 10 mg/10 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bigital 5 mg/5 mg tablety: 5 mg bisoprolol-fumarátu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) v jedné tabletě.

Bigital 5 mg/10 mg tablety: 5 mg bisoprolol-fumarátu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) v jedné tabletě.

Bigital 10 mg/5 mg tablety: 10 mg bisoprolol-fumarátu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) v jedné tabletě.

Bigital 10 mg/10 mg tablety: 10 mg bisoprolol-fumarátu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bigital 5 mg/5 mg tablety: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, podlouhlé, mírně konvexní tablety 9,5 mm dlouhé, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým MS na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Bigital 5 mg/10 mg tablety: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, kulaté, ploché tablety o průměru 10 mm se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým MS na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Bigital 10 mg/5 mg tablety: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, oválné, mírně konvexní tablety 13 mm dlouhé, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým MS na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Bigital 10 mg/10 mg tablety: bílé nebo téměř bílé, bez zápachu, kulaté, mírně konvexní tablety o průměru 10 mm s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým MS na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Bigital je indikován k léčbě hypertenze jako substituční léčba u pacientů náležitě léčených jednotlivými přípravky podávanými souběžně ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku, ale ve formě samostatných tablet.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Bigital je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak je dostatečně upraven samostatně podávanými jednosložkovými přípravky ve stejných dávkách jako v doporučeném kombinovaném přípravku.

#### Dávkování

Doporučená denní dávka je jedna tableta dané síly.

Léčba se nesmí náhle přerušit, protože by mohlo dojít k dočasnému zhoršení klinického stavu. Léčba nesmí být náhle přerušena zejména v případě pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční. Doporučuje se postupné snižování dávky.

#### *Porucha funkce jater:*

V případě poruchy funkce jater může být eliminace amlodipinu prodloužena. Nebylo stanoveno přesné dávkování amlodipinu, ale u těchto pacientů má být podáván se zvláštní opatrností (viz bod 4.4).

V případě těžkého poškození jater nesmí denní dávka bisoprololu překročit 10 mg.

#### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Amlodipin není dialyzovatelný.

V případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) nesmí denní dávka bisoprololu překročit 10 mg.

#### *Starší pacienti:*

Starším lidem lze podávat doporučené dávky, ale při zvyšování dávky je zapotřebí opatrnosti (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Bigital u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Bigital se užívá ráno, s jídlem nebo bez jídla, nekouše se.

### **4.3 Kontraindikace**

#### V souvislosti s amlodipinem:

- Těžká hypotenze
- Šok (včetně kardiogenního šoku)
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu

#### V souvislosti s bisoprololem:

- Akutní srdeční selhání nebo během epizody srdečního selhání vyžadující intravenózní inotropní terapii
- Kardiogenní šok
- Atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blokáda
- Symptomatická bradykardie
- Symptomatická hypotenze
- Těžké bronchiální astma
- Těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudův syndrom
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- Metabolická acidóza.

#### V souvislosti s přípravkem Bigital:

- Hypersenzitivita na léčivé látky, deriváty dihydropyridinu a/nebo na kteroukoli pomocnou látku

uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### V souvislosti s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

##### *Srdeční selhání*

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem, ale nebylo to spojeno se zhoršením srdečního selhání. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

##### *Porucha funkce jater*

Eliminační poločas amlodipinu je prodloužen a AUC hodnoty jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Amlodipin by proto měl být u těchto pacientů podáván s opatrností.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat s opatrností (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Amlodipin může být u těchto pacientů používán v běžných dávkách. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nesouvisejí se stupněm poškození ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

##### V souvislosti s bisoprololem:

Zejména v případě pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby provedeno náhle, pokud to není jasně indikováno, protože by mohlo dojít k dočasnému zhoršení srdeční choroby (viz bod 4.2).

Bisoprolol by měl být podáván se zvláštní opatrností pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris spojenou se srdečním selháním.

Bisoprolol se musí používat s opatrností v těchto případech:

- diabetes mellitus s velkým kolísáním hladiny cukru v krvi; příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení) mohou být maskovány;
- přísná dieta, půst;
- současná desenzibilizační terapie. Podobně jako jiné beta-blokátory může i bisoprolol zvýšit jak sensitivitu vůči alergenům, tak závažnost alergických reakcí. Léčba adrenalinem nemusí vždy poskytnout očekávaný léčebný účinek;
- AV blokáda prvního stupně;
- Prinzmetalova angina pectoris. Byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou;
- periferní arteriální okluzivní choroba (k zesílení potíží by mohlo dojít zejména při zahájení léčby);
- pacientům s psoriázou nebo s anamnézou psoriázy by měly být beta-blokátory (např. bisoprolol) podávány pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěšnosti léčby;
- při léčbě bisoprololem mohou být maskovány příznaky hypertyreózy;
- u pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokadě alfa-adrenergických receptorů;
- u pacientů podstupujících celkovou anestezii; beta-blokátory snižují výskyt arytmií a ischemie myokardu při indukci anestézie a intubace a v pooperačním období. V současné době se doporučuje průběžné podávání udržovací dávky beta-blokátoru. Anesteziolog musí být informován o užívání beta-blokátoru kvůli potenciálním interakcím s jinými léky, které mohou vést k bradyarytmii, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat

ztrátu krve. Pokud je považováno za nutné ukončit před operací léčbu beta-blokátorem, vysazení léku musí být postupné a musí být dokončeno přibližně 48 hodin před anestézií.

- Ačkoli kardioselektivní (beta1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátory (stejně jako všechny ostatní beta-blokátory), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není závažný klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možno bisoprolol s opatrností podat. V případě bronchiálního astmatu nebo jiného chronického obstrukčního plicního onemocnění, které může vyvolat příznaky, by měla být současně aplikována bronchodilatační terapie. U pacientů s astmatem může občas dojít ke zvýšení rezistence dýchacích cest, takže může být nutné zvýšit dávku  $\beta_2$ -stimulancií.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### V souvislosti s amlodipinem:

##### *Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin*

- *Inhibitory CYP3A4:* Při současném užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidová antibiotika jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem), lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací amlodipinu v klinicky významném rozsahu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit. Inhibitorem CYP3A4 je klarithromycin. U pacientů léčených klarithromycinem a amlodipinem je zvýšené riziko hypotenze. Pokud se amlodipin podává spolu s klarithromycinem, doporučuje se pečlivé sledování pacientů.
- *Induktory CYP3A4:* Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Současné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku. V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv grapefruitové šťávy, cimetidinu, hliníku/hořčiku (antacid) a sildenafilu na farmakokinetiku amlodipinu.

##### *Dantrolen infuze*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

##### *Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Účinek amlodipinu projevující se snížením krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

##### *Takrolimus*

Při současném podávání s amlodipinem existuje riziko zvýšených hladin takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

##### *mTOR (mammalian target of rapamycin)*

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je

slabým inhibítorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

#### *Cyklosporin*

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 %–40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

#### *Simvastatin*

Současné podávání vícenásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samostatným simvastatinem. Limit dávky simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv amlodipinu na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu.

#### *V souvislosti s bisoprololem:*

##### *Kombinace, které se nedoporučují:*

- *Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu:* Negativní vliv na kontraktilitu, atrioventrikulární vedení a krevní tlak. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může vést k hluboké hypotenzii a atrioventrikulární blokádě.
- *Centrálně působící antihypertenziva jako klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin:* Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního sympatického tonu (snížení tepové frekvence a srdečního výdeje a vasodilatace). Náhlé vysazení léku může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.

##### *Kombinace, které je třeba použít se zvláštní opatrností:*

- *Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu jako je felodipin a nifedipin:* Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a u pacientů se srdečním selháním nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy.
- *Antiarytmika třídy I* (např. disopyramid, chinidin, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení a negativní inotropní účinek může být zesílen.
- *Antiarytmika třídy III* (např. amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být zesílen.
- *Parasympatomimetika:* Současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a tím i riziko bradykardie.
- *Přípravky s obsahem lokálního beta-blokátoru* (např. oční kapky pro léčbu glaukomu) mohou zvýšit systémové účinky bisoprololu.
- *Inzulín a perorální antidiabetika:* Zesílení účinku na snížení hladiny cukru v krvi. Blokáda beta-adrenergických receptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.
- *Anestetika:* Oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (další informace o celkové anestézii viz bod 4.4).
- *Digitálové glykosidy:* Snížení tepové frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního vedení.
- *Nesteroidní antiflogistika (NSAID):* NSAID mohou snížit hypotenzní účinek bisoprololu.
- *Beta-sympatomimetika* (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.
- *Sympatomimetika aktivující beta i alfa-adrenergické receptory* (např. norepinefrin, epinefrin): Kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstrikční účinky těchto látek, zprostředkované alfa-adrenergickými receptory, a vyvolat zvýšení krevního tlaku a zhoršení intermitentní klaudikace. Předpokládá se, že tyto interakce jsou pravděpodobnější při použití neselektivních beta-blokátorů.
- *Současné užívání s antihypertenzivy a s jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak*

(např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit riziko hypotenze.

*Kombinace vyžadující pozornost:*

- *Meflochin*: zvýšené riziko bradykardie.
- *Inhibitory monoaminoxidázy (s výjimkou inhibitorů MAO-B)*: Zvýšený hypotenzní účinek beta-blokátorů, ale také zvýšené riziko hypertenzní krize.
- *Rifampicin*: mírné snížení poločasu rozpadu bisoprololu pravděpodobně díky indukci jaterních enzymů způsobujících metabolismus léčiva. Obvykle není nutná úprava dávkování.
- *Deriváty ergotaminu*: Exacerbace periferní oběhové poruchy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou škodlivě ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně blokátory beta-adrenergických receptorů snižují perfúzi 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. Je-li nutná léčba blokátory beta-adrenergických receptorů, je vhodné dát přednost beta<sub>1</sub>-selektivním blokátorům adrenergických receptorů.

Bezpečnost podávání amlodipinu v době těhotenství u člověka nebyla zatím prokázána.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Užívání přípravku Bigital během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. Je-li léčba bisoprololem považována za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentární krevní průtok a růst plodu. V případě škodlivých účinků na těhotenství nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Příznaky hypoglykémie a bradykardie lze obvykle očekávat v průběhu prvních 3 dnů.

##### Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v léčbě/ukončit léčbu amlodipinem, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

##### Fertilita

U kombinovaného přípravku nejsou známy žádné údaje o fertilitě u člověka. Reverzibilní biochemické změny u spermií byly hlášeny u některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů, ale pokud jde o potenciální účinek amlodipinu na fertilitu, jsou klinická data nedostatečná. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Ve studiích na zvířatech neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo na obecnou reprodukční výkonnost, zatímco amlodipin ukázal v několika publikovaných šetřeních nežádoucí účinky na parametry fertility u samců (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Amlodipin může mít mírný až středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, jejich schopnost reagovat může být narušena. Ve studii s pacienty s ischemickou chorobou srdeční bisoprolol nenarušil schopnost řídit motorové vozidlo. Avšak vzhledem k individuálně rozdílné reakci na přípravek nelze vyloučit účinek na schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje.

Platí to zejména na začátku léčby, při její změně a při souběžném užití alkoholu.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu samostatného užívání účinných látek jsou uvedeny v následujících skupinách podle frekvence výskytu:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )  
Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )  
Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )  
Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )  
Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )  
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V souvislosti s amlodipinem:

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou ospalost, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

*Poruchy krve a lymfatického systému:*

Velmi vzácné: Leukopenie, trombocytopenie

*Poruchy imunitního systému*

Velmi vzácné: Alergické reakce

*Poruchy metabolismu a výživy:*

Velmi vzácné: Hyperglykémie

*Psychiatrické poruchy:*

Méně časté: Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese

Vzácné: Zmatenost

*Poruchy nervového systému:*

Časté: Bolesti hlavy, závrať, ospalost (zejména na počátku léčby)

Méně časté: Synkopa, hypestézie, parestézie, dysgeusia, tremor

Velmi vzácné: Hypertonie, periferní neuropatie

Není známo: Extrapyramidová porucha

*Poruchy oka:*

Časté: Poruchy zraku (včetně diplopie)

*Poruchy ucha a labyrintu:*

Méně časté: Tinnitus

*Srdeční poruchy:*

Časté: Palpitace

Méně časté: arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)

Velmi vzácné: Infarkt myokardu,

*Cévní poruchy:*

Časté: Zrudnutí

Méně časté: Hypotenze

Velmi vzácné: Vaskulitida

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Časté: Dyspnoe

Méně časté: Kašel, rinitida

*Gastrointestinální poruchy:*

Časté: Nevolnost, bolesti břicha, dyspepsie, změna funkce střev (včetně průjmu či zácpy)

Méně časté: Zvracení, sucho v ústech

Velmi vzácné: Gastritida, gingivální hyperplazie, pankreatitida

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Velmi vzácné: Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů (ve většině případů s cholestázou)

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Méně časté: Alopecie, purpura, kožní diskolorace, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka  
Velmi vzácné: Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita  
Není známo: Toxická epidermální nekrolýza

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Časté: Otoky kotníků, svalové křeče,  
Méně časté: Artralgie, myalgie, bolesti zad

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Méně časté: Poruchy močení, nykturie, zvýšená četnost močení

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Méně časté: Impotence, gynekomastie

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Velmi časté: Edém,  
Časté: únava, astenie  
Méně časté: Bolest na hrudi, bolest, malátnost

*Vyšetření:*

Méně časté: Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

V souvislosti s bisoprololem:

*Poruchy metabolismu a výživy:*

Vzácné: Zvýšené hladiny triglyceridů

*Psychiatrické poruchy:*

Méně časté: Deprese, poruchy spánku  
Vzácné: Noční můry, halucinace

*Poruchy nervového systému:*

Časté: Závratě \*, bolest hlavy\*  
Vzácné: Synkopa

*Poruchy oka:*

Vzácné: Snížená sekrece slz (to je třeba vzít v úvahu, pokud pacient nosí kontaktní čočky)  
Velmi vzácné: Konjunktivitida

*Poruchy ucha a labyrintu:*

Vzácné: Poruchy sluchu

*Srdeční poruchy:*

Méně časté: Poruchy AV vedení, zhoršení stávajícího srdečního selhání, bradykardie

*Cévní poruchy:*

Časté: Pocit chladu a necitlivosti v končetinách  
Méně časté: Hypotenze

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: Bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo s anamnézou obstrukční plicní nemoci  
Vzácné: Alergická rýma



*Gastrointestinální poruchy:*

Časté: Gastrointestinální potíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem, zácpa

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Vzácné: Hepatitida

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Vzácné: Reakce přecitlivělosti jako svědění, zrudnutí, vyrážka

Velmi vzácné: Alopecie. Beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit kožní onemocnění podobné psoriáze

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Méně časté: Svalová slabost a křeče

*Poruchy reprodukčního systému a prsu:*

Vzácné: Erektální dysfunkce

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Časté: Únava\*

Méně časté: Vyčerpání

*Vyšetření:*

Vzácné: Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT, AST)

\*Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a často vymizí během 1 až 2 týdnů.

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### V souvislosti s amlodipinem:

Existují jen omezené zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí.

#### *Příznaky*

Dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vasodilataci a pravděpodobně i reflexní tachykardii. Byl hlášen případ výrazné a pravděpodobně dlouhodobé systémové hypotenze se šokem a fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24-48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

#### *Léčba*

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není

kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně glukonan vápenatý.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že užití živočišného uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza nemá při předávkování větší význam.

V souvislosti s bisoprololem:

*Príznaky*

Nejčastějšími příznaky, které lze očekávat po předávkování beta-blokátory, jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie.

Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním onemocněním jsou na účinky bisoprololu samozřejmě citlivější.

*Léčba*

Obecně platí, že pokud dojde k předávkování, je třeba ukončit léčbu bisoprololem a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný.

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

*Bradykardie:* Podat intravenózně atropin. Není-li reakce dostatečná, je možné opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivně chronotropními vlastnostmi. Za určitých okolností může být nutné zavést transvenózně kardiostimulátor.

*Hypotenze:* Je třeba podat intravenózně tekutiny a vasopresory. Užitečný může být intravenózně podaný glukagon.

*AV blokáda (druhého a třetího stupně):* Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit infuzí isoprenalinu nebo transvenózním zavedením kardiostimulátoru.

*Akutní zhoršení srdečního selhání:* Je třeba podat i. v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vazodilatancia.

*Bronchospasmus:* Je třeba zavést terapii bronchodilatátory, např. isoprenalinem, beta<sub>2</sub>-sympatomimetiky a/nebo aminofylinem.

*Hypoglykémie:* Je třeba podat i. v. glukosu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní a jiná antihypertenziva

ATC kód: C07FB07

Mechanismus účinku amlodipinu:

Amlodipin inhibuje průchod kalciových iontů membránou do srdečních a cévních hladkých svalů (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonist kalciových iontů).

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny, který způsobuje snížení periferní vaskulární rezistence.

Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, může účinkovat dvěma následujícími způsoby:

1) Dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload).

Vzhledem k tomu, že nezpůsobuje reflexní tachykardii, sníží se spotřeba energie myokardem a potřeba kyslíku.

- 2) Pomocí dilatace hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, v normálních i ischemických oblastech, zlepšuje zásobování kyslíkem. Podle výše zmíněného mechanismu amlodipin zvyšuje dodávku kyslíku k myokardu i u pacientů s koronárními spasmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

#### Farmakodynamické vlastnosti amlodipinu:

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nevede podání amlodipinu k akutní hypotenzii.

U nemocných s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a významných depresí úseku ST a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu nitroglycerinu.

Amlodipin nesouvisel s žádnými nežádoucími metabolickými účinky: neměl účinky na plazmatické koncentrace lipidů, krevního cukru a kyseliny močové v séru je vhodný i u pacientů s astmatem.

#### Mechanismus účinku bisoprololu:

Bisoprolol je vysoce účinný beta<sub>1</sub>-selektivní blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a membrány stabilizující aktivity.

Vyazuje pouze malou afinitu k beta<sub>2</sub>-receptoru hladkého svalstva průdušek a cév a rovněž k beta<sub>2</sub>-receptorům účastnících se metabolické regulace. U bisoprololu se tudíž obecně neočekává vliv na odpor dýchacích cest a na metabolické účinky zprostředkované beta<sub>2</sub>-receptory. Jeho beta<sub>1</sub>-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování. Bisoprolol nemá výrazný negativně inotropní účinek.

Bisoprolol dosahuje svého maximálního účinku za 3–4 hodiny po perorálním podání.

Eliminační poločas 10–12 hodin poskytuje 24hodinový účinek po dávkování v jedné denní dávce.

Maximálního antihypertenzního účinku bisoprololu je obecně dosaženo po 2 týdnech.

Při akutním podání pacientům s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání snižuje bisoprolol srdeční frekvenci a tepový objem, čímž snižuje srdeční výdej a spotřebu kyslíku. Při dlouhodobém podávání se úvodní zvýšená periferní rezistence snižuje.

Antihypertenzní účinek beta-blokátorů je mimo jiné způsoben poklesem plazmatické aktivity reninu.

#### Farmakodynamické vlastnosti kombinovaného přípravku:

Tato kombinace umožňuje zvýšení antihypertenzního a antianginózního účinku doplňkovým mechanismem účinků dvou účinných látek: vazoselektivním účinkem amlodipinu jako blokátoru kalciových kanálů (snížení periferní rezistence) a kardioselektivním účinkem bisoprololu jako beta-blokátoru (snížení srdečního výdeje).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Amlodipin:

#### *Absorpce:*

Po perorálním podání je amlodipin dobře absorbován, s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 6 až 12 hodin po podání. Konzumace potravy neovlivňuje biologickou dostupnost amlodipinu. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64 až 80 %.

#### *Distribuce:*

Distribuční objem je 21 l/kg. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace (5 až 15 ng/ml) je dosaženo po 7 až 8 dnech nepřetržitého užívání. *In vitro* studie ukázaly, že 93 až 98 % cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plazmatické bílkoviny.

#### *Biotransformace a eliminace:*

Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech (cca 90 %) na neaktivní deriváty pyridinu. 10 % původní látky a 60 % neaktivních metabolitů je vyloučeno močí, 20 až 25 % stolicí.

Snížení plazmatické koncentrace ukazuje na dvoufázové vlastnosti amlodipinu. Terminální plazmatický eliminační poločas při užívání jedné dávky denně je asi 35 až 50 hodin.

Celková clearance je 7 ml/min/kg (v případě pacienta o hmotnosti 60 kg: 25 litrů/h). U starších pacientů je tato hodnota 19 litrů/h.

#### *Starší pacienti*

Doba potřebná k dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob stejná. U starších osob se clearance amlodipinu snižuje spolu se zvýšením AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Amlodipin je rozsáhle metabolizován na neaktivní metabolity. 10 % mateřské látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Změny v plazmatické koncentraci amlodipinu nesouvisí se stupněm poruchy funkce ledvin. Tito pacienti mohou být léčeni obvyklými dávkami amlodipinu. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Porucha funkce jater*

Eliminační poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen.

#### Bisoprolol:

##### *Absorpce:*

Bisoprolol je po perorálním podání téměř úplně absorbován (>90 %) z trávicího ústrojí. Vzhledem k velmi malému účinku prvního průchodu (cca 10 %), je absolutní biologická dostupnost bisoprololu po perorálním podání přibližně 90 %.

##### *Distribuce:*

Distribuční objem bisoprololu je 3,5 l/kg tělesné hmotnosti. Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 30 %.

##### *Biotransformace a eliminace:*

Bisoprolol se z těla vylučuje dvěma způsoby. 50 % je metabolizováno v játrech na neaktivní metabolity, které jsou pak vyloučeny ledvinami. Zbývajících 50 % je vyloučeno ledvinami v nezměněné podobě. Vzhledem k tomu, že eliminace probíhá v ledvinách a játrech ve stejném rozsahu, není nutná úprava dávkování u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin. Celková clearance je přibližně 15 l/h.

Eliminační poločas v plazmě je 10 až 12 hodin.

Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku.

#### Kombinovaný přípravek

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické interakční studie těchto dvou sloučenin. I kdyby takové interakce existovaly, podle výsledků studie bioekvivalence musí být v případě užívání přípravku Bigital rozsah této hypotetické interakce stejný jako v případě užívání těchto dvou sloučenin odděleně, ve stejných dávkách jako v kombinovaném přípravku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

#### V souvislosti s amlodipinem:

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

##### *Kancerogeneze:*

U potkanů a myši, kterým byl v potravě podáván amlodipin-maleát po dobu až dva roky, v koncentraci vypočtené tak, aby dostali denní dávku amlodipinu 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, se neprokázaly žádné karcinogenní účinky tohoto přípravku.

Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná, než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

#### *Mutagenese:*

Studie mutagenity prováděné s amlodipin-maleátem neodhalily žádné účinky závislé na dávce jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

#### *Fertilita:*

Standardním vyšetřením fertility nebyl zjištěn účinek na fertilitu potkanů léčených perorálně kombinací amlodipin maleátem (psi po dobu 64 dny a samice po dobu 14 dnů před pářením) v dávkách amlodipinu až 10 mg/kg/den (osminásobek maximální doporučené dávky pro člověka 10 mg/den na základě mg/m<sup>2</sup>\*). Nicméně bylo zjištěno ve zveřejněném zkoumání, ve kterém se u samců potkanů léčených amlodipinem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka na základě mg/kg, objevilo snížení plazmatického folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu jakož i snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

\*Na základě hmotnosti pacienta vážícího 50 kg.

#### V souvislosti s bisoprololem:

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity.

Ve studiích reprodukční toxicity neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo obecné reprodukční schopnosti.

Podobně jako ostatní beta-blokátory způsobuje bisoprolol maternální (snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a embryo/fetální toxicitu (zvýšený výskyt resorpcí, snížená porodní hmotnost novorozenců, zpomalený fyzický vývoj). Není však teratogenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrytalická celulóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

28, 30, 56 nebo 90 tablet v OPA/Al/PVC//Al blistru a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Bigital 5 mg/5 mg tablety: 41/342/14-C  
Bigital 5 mg/10 mg tablety: 41/344/14-C  
Bigital 10 mg/5 mg tablety: 41/343/14-C  
Bigital 10 mg/10 mg tablety: 41/345/14-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. 9. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 7. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 6. 2022