

Sp.zn. sukls145336/2022  
a k sp. zn. sukls93924/2022

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Bisoprolol Vitabalans 5 mg tablety**  
**Bisoprolol Vitabalans 10 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: 1 tableta obsahuje 5 mg bisoprololi hemifumaras odpovídající 4,2 mg bisoprololu.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg: 1 tableta obsahuje 10 mg bisoprololi hemifumaras odpovídající 8,5 mg bisoprololu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: bílé kulaté konvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 8 mm.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg: béžové kroupnaté, kulaté konvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Hypertenze.  
Chronická stabilní angina pectoris.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Bisoprolol Vitabalans tablety se užívají perorálně. Tablety musejí být užívány ráno, polykají se s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Tablety mohou být užívány při jídle.

Dávkování musí být přizpůsobeno individuálně. Na začátku léčby se doporučuje podávat nejnižší možné dávky. U některých pacientů postačuje 5 mg denně. Obvyklá dávka je 10 mg jedenkrát denně, maximální doporučená denní dávka je 20 mg.

Při léčbě pacientů se slabou hypertenzí může být dostatečná dávka 2,5 bisoprololu. Maximální dávka 20 mg s mí být podána pouze ve zvláštních případech.

Pacienti s poškozením ledvin:

U pacientů se závažnou renální poruchou (clearance kreatininu méně než 20 ml/min, 0,33 ml/s) by dávka neměla překročit 10 mg bisoprolol-fumarátu denně. Dávku je možné rozdělit do dvou dávek.

Pacienti se závažným postižením jater:

Není potřebné upravit dávkování, ale tyto pacienty se doporučuje pečlivě monitorovat. U pacientů se závažnou jaterní poruchou by denní dávka neměla překročit 10 mg bisoprolol-fumarátu denně.

Starší pacienti:

Obvykle není potřeba upravit dávkování. Na začátku léčby se doporučuje podávat nejnižší možné dávky.

Děti do 12 let a mladiství:

Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s bezpečností a účinností (viz bod 5.2.) není bisoprolol dětem doporučen.

Přerušení léčby:

Léčba se nesmí přerušit náhle (viz bod 4.4.). Dávku je potřeba postupně snižovat o polovinu během jednoho týdne.

### **4.3. Kontraindikace**

Bisoprolol je kontraindikován u pacientů s následujícími stavy

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Akutní srdeční selhání nebo probíhající srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii
- Kardiogenní šok
- AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru)
- Sick sinus syndrom
- Sinoatriální blok
- Symptomatická bradykardie s méně než 45 - 50 tepy za minutu během léčby a méně než 50 tepy za minutu před zahájením léčby
- Symptomatická hypotenze (systolický krevní tlak pod 100 mm Hg)
- Závažné bronchiální astma nebo těžké chronické obstrukční onemocnění plic
- Těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu
- Metabolická acidoza
- Neléčený feochromocytom (viz bod 4.4.)
- Kombinace s floktafeninem a sultapridem (viz také bod 4.5)

### **4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Jiné léky obsahující bisoprolol se používají na léčbu chronického srdečního selhání. Použití  $\beta$ -blokátorů v této indikaci vyžaduje velkou opatrnost a na začátku léčby je potřeba velmi striktně vytitrovat dávku. Ve fázi zvyšování dávky je potřeba vyselektovat všechny léky. Tento léčivý přípravek proto není vhodný pro léčbu chronického srdečního selhání.

Všeobecně se nedoporučuje kombinovat bisoprolol s antagonisty kalcia typu verapamilu a diltiazemu, s centrálně působícími antihypertenzivy a antiarytmiky I. třídy (viz bod 4.5.)

Bisoprolol se musí s opatrností podávat v případě:

- současné léčby s amiodaronem kvůli riziku automatické kontraktility a poruch vedení (suprese kompenzačních sympatických reakcí, viz bod 4.5.).
- bronchospasmu (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest): v případě bronchiálního astmatu nebo jiného chronického obstrukčního onemocnění plic, které může způsobit jejich symptomy, je potřeba souběžně provádět bronchodilatační terapii. Ojedíněle se u pacientů s astmatem může zvýšit rezistence dýchacích cest, proto může být potřeba zvýšit dávku  $\beta$ 2-stimulancií. Před zahájením léčby se doporučuje provést funkční respirační test.

- současného podávání anticholinesterázy (včetně takrinu): může být zvýšena doba atriovertikulárního vedení a/nebo zvýšená bradykardie (viz bod 4.5)
- souběžné léčby s inhalačními anestetiky: může dojít k zeslabení reflexní tachykardie a ke zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.3. a 4.5.). Pokračování  $\beta$  blokády snižuje riziko arytmie během indukce a intubace. Anesteziolog by měl být informován, že pacient užívá bisoprolol.
- použití jódových kontrastních látek: beta blokátory mohou zabraňovat kardiovaskulárním kompenzačním reakcím souvisejícím s hypotenzí nebo šokem, které jsou vyvolány jódovými kontrastními látkami.
- diabetes mellitus s velkým kolísáním hladiny cukru v krvi; symptomy hypoglykémie mohou být maskované. Během léčby bisoprololem je nutno monitorovat hladinu glukózy v krvi
- tyreotoxikózy: adrenergní symptomy tyreotoxikózy mohou být při léčbě bisoprololem maskované
- přísného hladovění
- probíhající desenzibilizační terapie. Podobně jako jiné  $\beta$ -tablokátory, může bisoprolol zvyšovat citlivost k alergenům jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. Podání adrenalinu nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek. Může být nezbytné podání vyšších dávek epinephrinu (adrenalinu).
- AV blokády prvního stupně
- Prinzmetalovy anginy:  $\beta$ -blokátory mohou zvyšovat počet a délku anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou.
- při periferní arteriální okluzivní chorobě/poruchách periferní cirkulace jako jsou Raynaudův syndrom a intermitentní klaudikace, kde může zejména na začátku terapie dojít ke zhoršení příznaků.
- u pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokadě alfa-adrenergních receptorů (viz bod 4.3.)
- u pre-existující nebo existující psoriázy se mají  $\beta$ -blokátory (např. bisoprolol) podávat jen po důkladném zhodnocení poměru přínosu a rizika
- u pacientů používajících kontaktní čočky,  $\beta$ -blokátory mohou snížit tvorbu slz a zvýšit náchylnost k vysoušení očí.

Na začátku léčby bisoprololem je potřeba pacienty pravidelně monitorovat, zejména starší pacienty. Zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být přerušena léčba bisoprololem náhle, s výjimkou přísně indikovaných případů, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního onemocnění. Kdyby se léčba náhle přerušila, hrozí riziko infarktu myokardu a náhlé smrti u pacientů s koronárním onemocněním srdce (viz bod 4.2.).

U pacientů podstupujících výkon v celkové anestézii musí být anesteziolog informován o betablokadě. Pokud je vysazení  $\beta$ -blokátoru před chirurgickým zákrokem považováno za nutné, mělo by být provedeno postupně a mělo by být dokončeno 48 hodin před anestézií.

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která vykazuje pozitivní výsledek při dopingové zkoušce.

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

##### Kontraindikované kombinace:

- Floktafenin: beta-blokátory mohou brzdit kompenzační kardiovaskulární reakce vyvolané hypotenzí nebo šokem, což může být indukované floktafeninem.
- Sultoprid: bisoprolol se nesmí podávat souběžně se sultopridem kvůli zvýšenému riziku komorové arytmie.

##### Nedoporučované kombinace:

- Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu (verapamil, diltiazem, bepridil): negativní ovlivnění kontraktility, atrioventrikulárního vedení a krevního tlaku (viz bod 4.4). Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených pomocí  $\beta$ -blokátoru může vést k hluboké hypotenzii a AV bloku.

- Klonidin a jiná centrálně působící antihypertenziva, to je methyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidine : současné používání centrálně působících antihypertenzív může vést ke snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, včetně zhoršení srdeční nedostatečnosti, a k vasodilataci. Náhlé vysazení může zvýšit riziko „rebound“ hypertenze
- Inhibitory monoaminoxidázy (s výjimkou MAO-B inhibitorů): zvýšení hypotenzního účinku beta-blokátoru, ale též riziko hypertenzní krize.

#### Kombinace k použití s opatrností:

- Antiarytmika I. třídy (např. disopyramid, chinidin): účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být potenciován a může se zvýšit negativní inotropní účinek – doporučuje se pravidelné monitorování EKG (viz bod 4.4.).
- Antiarytmika III. třídy (např. amiodaron): účinek na dobu atrioventrikulárního vedení může být potenciován (viz bod 4.4.)
- Antagonisté kalcia dihydropiridinového typu (např. nifedipin): současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy u pacientů se srdečním selháním. U pacientů s latentním srdečním selháním souběžné podání  $\beta$ -blokátorů může vést k selhání srdce.
- Parasymptomimetika/inhibitory acetylcholinesterázy (včetně takrinu): současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a/nebo riziko bradykardie (viz bod 4.4.)
- Topické betablokátory, včetně očních kapek pro léčbu glaukomu, mohou mít aditivní systémové účinky
- Inzulín a perorální antidiabetika: zintenzivnění hypoglykemického účinku. Blokáda  $\beta$ -adrenoreceptorů může maskovat symptomy hypoglykémie.
- Srdeční glykosidy: snížení srdečního tepu, zvýšení doby atrioventrikulárního vedení.
- Anestetika: oslabení reflexní tachykardie a zvýšené riziko hypotenze (viz bod 4.4.)
- Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): snižují antihypertenzivní účinek bisoprololu (inhibicí vasodilatačního prostaglandinu nesteroidními antirevmatiky a zadržováním vody a sodíku pyrazolonovými nesteroidními protizánětlivými léky)
- Deriváty ergotaminu: zhoršení periferních cirkulačních poruch.
- Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin) :kombinace s bisoprololem může snižovat účinek obou léků.
- Sympatomimetika účinkující na alfa i beta receptory (např. noradrenalin, adrenalin). Kombinace s bisoprololem může odhalit alfa-adrenergní vasokonstrikční účinek těchto látek vedoucí k zvýšenému krevnímu tlaku a zhoršení intermitentní klaudikace. Tyto interakce jsou pravděpodobnější s neselektivními beta-blokátory.
- Tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny jako další antihypertenziva: zvyšují hypotenzivní účinek.
- Baclofen: zvýšená antihypertenzní aktivita
- Amifostin: zvýšená hypotenzní aktivita
- Současné používání s antihypertenzivou a rovněž s jinými léky s potenciálem ke snížení krevního tlaku může zvýšit riziko hypotenze.

#### Kombinace ke zvážení:

- Meflochin: zvýšené riziko bradykardie.
- Kortikosteroidy: snížení antihypertenzního účinku v důsledku retence vody a sodíku.

## **4.6. Těhotenství a kojení**

### Těhotenství:

Podle farmakologických účinků bisoprololu je možné očekávat škodlivé účinky na plod a/ nebo novorozence, pokud se léčivý přípravek podává během těhotenství. Všeobecně  $\beta$ -blokátory snižují placentární perfúzi, což bývá spojené s retardací plodu, nitroděložní smrtí, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí reakce (např. hypoglykémie, bradykardie) se mohou vyskytnout u plodu nebo novorozence. Je-li léčba  $\beta$ -blokátory nutná, upřednostňuje se léčba selektivními blokátory  $\beta_1$ -adrenoreceptorů.

Bisoprolol by se měl během těhotenství podat jen v přísně indikovaných případech. Je-li léčba bisoprololem během těhotenství nevyhnutelná, je potřeba pravidelně monitorovat uteroplacentární průtok a růst plodu. V případě škodlivých účinků na matku nebo plod je třeba zvážit alternativní léčbu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Symptomy hypoglykémie a bradykardie je možné obvykle očekávat do tří dní.

#### Kojení:

Není známo, zda se bisoprolol vylučuje do mateřského mléka u lidí. Proto se kojení během léčby bisoprololem nedoporučuje.

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

Ve studii s pacienty se srdečně-cévním onemocněním bisoprolol neovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo. Avšak v individuálních případech může být schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje snižena. Platí to zvláště na začátku léčby, při změně léku jakož i při souběžném požití alkoholu.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Během léčby bisoprololem byly zaznamenány následující nežádoucí účinky s následující frekvencí:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),
- Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), včetně ojedinělých hlášení,
- Neznámé (z dostupných údajů nelze frekvenci odhadnout)

#### Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergická rýma, výskyt protilátek proti jaderné DNA se zvláštními klinickými projevy jako je lupusový syndrom, který se objevuje při přerušení léčby.

#### Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: Zvýšené triglyceridy, hypoglykémie

#### Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy spánku, deprese

Vzácné: zlé sny, halucinace

#### Poruchy nervového systému:

Časté: únava, vyčerpanost, závratě, bolesti hlavy (zvláště na začátku terapie, bolesti jsou většinou mírné a často zmizí do 1-2 týdnů).

Vzácné: synkopa

#### Poruchy oka:

Vzácné: snížená tvorba slz (opatrnost u pacientů, kteří používají kontaktní čočky)

Velmi vzácné: konjunktivitida

#### Poruchy ucha a labyrintu:

Vzácné: zhoršení sluchu

#### Srdeční poruchy:

Méně časté: bradykardie, poruchy AV vedení (zpomalená AV kondukce nebo zvýšení existující AV blokády), zhoršení stávající srdeční insuficience

#### Cévní poruchy:

Časté: pocit chladných nebo necitlivých koncových částí těla, Raynaudova choroba, zhoršení existující klaudikace

Vzácné: ortostatická hypotenze

#### Respirační, hrudní a mezihrudní poruchy:

Méně časté: bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo s obstrukční chorobou plicní v anamnéze

Vzácné: alergická rýma

#### Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální poruchy jako je nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa

#### Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: hepatitida

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: Hypersenzitivní reakce (svědění, pálení, vyrážka)

Velmi vzácné:  $\beta$ -blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit psoriázu nebo vyprovokovat vznik psoriáze podobných vyrážek, alopecie.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: svalová nedostatečnost a křeče, arthropatie

#### Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Vzácné: potíže s potencí

#### Celkové poruchy:

Časté: únava (projevuje se především na počátku léčby, je obvykle mírná a během 1 – 2 týdnů užívání obvykle odezní)

Méně časté: astenie

#### Vyšetření:

Vzácné: Zvýšené hladiny triglyceridů, zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST)

#### 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**

#### Příznaky:

Mezi nejčastější příznaky, které je možné očekávat po předávkování beta-blokátory, patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus akutní srdeční insuficience a hypoglykémie. Existuje vysoká interindividuální variabilita v citlivosti na jednorázovou vysokou dávku bisoprololu. Velmi citliví jsou pravděpodobně pacienti se srdečním selháním.

#### Léčba:

V případě předávkování má být léčba léčbu bisoprololem přerušena a má být provedena podpůrná a symptomatická léčba. Je třeba se vyvarovat resorpce bisoprololu v zažívacím traktu. Používá se výplach žaludku nebo podání adsorbentů (tj. živočišné uhlí) a laxativ (tj. síran sodný). Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný.

Je třeba sledovat dýchání, v případě potřeby začít s umělým dýcháním. Bronchospasmus je možné zvládnout bronchodilátory jako je izoprenalin nebo  $\beta_2$ -sympatomimetika. Kardiovaskulární problémy je možno léčit symptomaticky. AV blokádu (druhého a třetího stupně) je potřeba pečlivě monitorovat a v případě potřeby léčit infuzí izoprenalinu nebo transvenózním srdečním pacemakerem. Bradykardii je možno zvládnout podáním intravenózního atropinu (nebo M-metyl-atropinu). Náhlý pokles tlaku nebo šok se léčí substituenty plazmy a vazopresory. Hypoglykémie se léčí i.v. podáním glukózy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:  $\beta$ -selektivní blokátory  
ATC kód: C07AB07

Bisoprolol je účinný vysoce selektivní  $\beta_1$  blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Podobně jako u ostatních  $\beta$ -selektivních blokátorů, účinek na hypertenzi není přesně znám. Je však známo, že bisoprolol značně snižuje plazmatickou aktivitu reninu. U pacientů s angínou blokáda  $\beta$ -receptorů snižuje akci srdce a tím se snižuje i spotřeba kyslíku.

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Bisoprolol se téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Spolu s velmi malým first-pass efektem v játrech se dosahuje vysoká biodostupnost, přibližně 90%. Na plazmatické proteiny se váže přibližně 30%. Distribuční objem je 3,5 l/kg. Celková clearance je přibližně 15 l/hod. Plazmatický poločas eliminace (10-12 hodin) si udržuje 24 hodinovou účinnost po podání jedné dávky denně. Bisoprolol se vylučuje z organismu dvěma cestami, 50% se metabolizuje játry na inaktivní metabolity, které se potom vylučují ledvinami. Zbývajících 50% se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Protože eliminace probíhá ledvinami a játry ve stejné míře, úprava dávkování není potřebná u pacientů s poruchou renální nebo hepatální funkce. Kinetika bisoprololu je lineární a není závislá na věku. U pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA stadium III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas je prodloužený v porovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu jsou  $64 \pm 21$  ng/ml při denní dávce 10 mg a poločas je  $17 \pm 5$  hodin. S použitím bisoprololu u dětí jsou k dispozici pouze omezené informace a nebyl stanoven vhodný dávkovací režim. Proto není bisoprolol pro děti doporučen.

### 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje nepoukazují na žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity při opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenity. Podobně jako ostatní  $\beta$ -blokátory, působil bisoprolol během těhotenství toxicky na matku (snížení příjmu jídla a snížení tělesné hmotnosti) i na plod/novorozence (zvýšený výskyt resorpce, snížená porodní hmotnost novorozenců, zpomalený fyzický vývoj) při vysokých dávkách, není však teratogenní.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Bisoprolol Vitabalans 10 mg obsahuje také:  
Žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3. Doba použitelnosti**

5 mg: 4 roky

10 mg: 5 let

## **6.4. Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5. Druh obalu a velikost balení**

PVC/Al nebo PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Finsko  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: 41/640/08-C

Bisoprolol Vitabalans 10 mg: 41/641/08-C

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

12.11.2008/12.7.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 8. 2022