

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bisoprolol Medreg 2,5 mg tablety
Bisoprolol Medreg 5 mg tablety
Bisoprolol Medreg 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bisoprolol Medreg 2,5 mg: Jedna tableta obsahuje 2,5 mg bisoprolol-fumarátu odpovídající 2,12 mg bisoprololu.

Bisoprolol Medreg 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg bisoprolol-fumarátu odpovídající 4,24 mg bisoprololu.

Bisoprolol Medreg 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg bisoprolol-fumarátu odpovídající 8,48 mg bisoprololu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bisoprolol Medreg 2,5 mg: Žluté kulaté ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně o průměru 7 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Bisoprolol Medreg 5 mg: Bílé kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 7 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Bisoprolol Medreg 10 mg: Tmavě růžové kulaté ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně, na druhé straně vyraženo „10“, o průměru 7 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bisoprolol Medreg je indikován u dospělých k léčbě:

- hypertenze
- anginy pectoris
- stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy (další informace viz bod 5.1)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba hypertenze/anginy pectoris

Dospělí

Dávkování je třeba upravit individuálně, zejména podle tepové frekvence a úspěšnosti léčby. Doporučuje se zahájit léčbu dávkou 5 mg denně. Obvyklá dávka je 10 mg jednou denně s maximální doporučovanou dávkou 20 mg denně.

Starší pacienti

Obvykle není nutná úprava dávkování, ale doporučuje se na začátku léčby podávat nejnižší možné dávky – 2,5 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávkování obvykle nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater (clearance kreatininu < 20 ml/min) nemá dávka přesáhnout 10 mg bisoprolol-fumarátu jednou denně. Zkušenosti s použitím bisoprolol-fumarátu u pacientů podstupujících dialýzu jsou omezené. Nicméně není žádný důkaz podporující změnu dávkování.

Pediatrická populace

S použitím přípravku Bisoprolol Medreg u dětí nejsou k dispozici žádné zkušenosti a použití Bisoprolol Medreg není tudíž u dětí doporučeno.

Přerušení léčby

Léčba se nesmí přerušit náhle (viz bod 4.4.). Dávku je potřeba snižovat postupně.

Stabilizované chronické srdeční selhání

Standardní léčbou chronického srdečního selhání 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 bisoprolol-fumarátem byl pacient stabilizován (nikoli s akutním selháním).

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

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

Titrační fáze

Léčba stabilního chronického srdečního selhání bisoprolol-fumarátem vyžaduje titrační fázi.

Léčbu bisoprolol-fumarátem je třeba zahájit postupným titračním zvyšováním dávek v těchto krocích:

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

Maximální doporučená dávka je 10 mg jednou denně.

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

Modifikace léčebného postupu

Jestliže není maximální doporučovaná dávka dobře snášena, je možné zvážit postupné snižování dávky.

Při přechodném zhoršení srdečního selhání, hypotenzi nebo bradykardií se doporučuje znovu zvážit dávkování průvodní medikace. Také může být nutné dočasně snížit dávku bisoprolol-fumarátu anebo zvážit přerušování jeho podávání.

Po opětovné stabilizaci pacienta je vždy nutné zvážit zahájení a/nebo titrační zvyšování terapie bisoprolol-fumarátem.

Průběh léčby

Léčba bisoprolol-fumarátem je obvykle dlouhodobá.

Pokud je zvažováno přerušování léčby, doporučuje se postupné snižování dávky. Léčba bisoprolol-fumarátem nesmí být ukončena náhle, protože by to mohlo vést ke zhoršení zdravotního stavu pacienta.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nejsou k dispozici informace ohledně farmakokinetiky bisoprolol-fumarátu u pacientů s chronickým srdečním selháním a s poruchou funkce jater nebo ledvin. Titrační zvyšování dávky musí proto u těchto pacientů probíhat se zvláštní opatrností.

Starší pacienti

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace

S použitím přípravku Bisoprolol Medreg u dětí nejsou žádné zkušenosti a použití přípravku Bisoprolol Medreg není tudíž u dětí doporučeno.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Bisoprolol Medreg se užívá ráno a může se užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají spolknout vcelku, zapít tekutinou a nesmí se žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Bisoprolol Medreg je kontraindikovaný u pacientů s následujícími stavy:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní srdeční selhání nebo probíhající srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii
- kardiogenní šok
- AV blokáda druhého nebo třetího stupně (bez kardiostimulátoru)
- sick sinus syndrom
- sinoatriální blokáda
- symptomatická bradykardie (tepová frekvence nižší než 60 tepů/min před zahájením léčby)
- symptomatická hypotenze (systolický krevní tlak < 100 mmHg)
- závažné bronchiální astma
- těžké formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu
- neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- metabolická acidóza

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Platí pouze pro chronické srdeční selhání:

U pacientů se stabilizovaným chronickým srdečním selháním se při léčbě bisoprolol-fumarátem vyžaduje individuální titrační fáze.(viz bod 4.2).

Platí pro všechny indikace:

Zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nesmí být ukončení léčby bisoprolol-fumarátem provedeno náhle, pokud to není jasně indikováno, protože to může vést k přechodnému zhoršení srdečního onemocnění (viz bod 4.2).

Opatření pro použití

Platí pro hypertenzi nebo anginu pectoris:

Bisoprolol-fumarát má být používán s opatrností u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris a s doprovodným srdečním selháním.

Platí pouze pro chronické srdeční selhání:

Zahájení a ukončení léčby bisoprolol-fumarátem vyžaduje pravidelné sledování.

Nejsou terapeutické zkušenosti s léčbou srdečního selhání bisoprolol-fumarátem u pacientů s těmito chorobami a stavy:

- insulíndependentní diabetes mellitus (typu I)
- těžká porucha funkce ledvin
- těžká porucha funkce jater
- restriktivní kardiomyopatie
- vrozené srdeční vady
- hemodynamicky významná organická chlopenní vada
- infarkt myokardu v posledních 3 měsících

Platí pro všechny indikace:

Bisoprolol-fumarát se musí užívat opatrně při:

- bronchospasmu (bronchiálním astmatu, obstrukčních chorobách dýchacích cest)
- diabetu mellitu s velkým kolísáním hladiny cukru v krvi, příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení) mohou být maskované
- přísném hladovění
- probíhající desenzibilizační terapii. Podobně jako jiné beta-blokátory, může bisoprolol-fumarát zvyšovat citlivost k alergenům jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. Podání adrenalinu nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek.
- AV blokáde prvního stupně
- Prinzmetalově angíně. Byly pozorovány případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě nemohou být při podávání bisoprolol-fumarátu pacientům s Prinzmetalovou anginou úplně vyloučeny záchvaty anginy.
- okluzivním onemocněním periferních arterií (zesílení potíží se může vyvinout především při zahájení léčby)
- celkové anestézii.

Ačkoli kardioselektivní (beta1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátory, stejně jako všechny ostatní betablokátory, má se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukčním plicním onemocněním, pokud k jejich použití není klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, má být přípravek Bisoprolol Medreg s opatrností podán. U pacientů s obstrukční plicní nemocí má být léčba bisoprolol-fumarátem zahájena nejnižší možnou dávkou a pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na nové příznaky (např. dyspnoe, netolerance zátěže, kašel). 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 beta2-stimulancií.

U pacientů podstupujících celkovou anestézii beta-blokátory snižují incidenci arytmií a ischemie myokardu při indukci a intubaci, a pak v pooperačním období. Běžně se doporučuje udržovat betablokádu průběžně v perioperační době. Anesteziolog musí o beta-blokádě vědět pro možnost interakcí s jinými léčivy, kdy mohou vzniknout bradyarytmie, oslabení reflexní tachykardie a snížení

reflexní schopnosti kompenzovat ztrátu krve. Jestliže se považuje za nutné beta-blokátory před chirurgickým výkonem vysadit, je třeba to udělat postupně a tak, aby po 48 hodin před anestézií byl pacient bez beta-blokátoru.

Kombinace bisoprolol-fumarátu s antagonisty kalcia typu verapamilu nebo diltiazemu, s antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy se obecně nedoporučuje, podrobnosti viz bod 4.5.

Pacienti s psoriázou nebo s anamnézou psoriázy mají být léčeni beta-blokátory (např. bisoprolol-fumarátem) po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

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

Příznaky thyreotoxikózy mohou být při léčbě bisoprolol-fumarátem maskovány.

Stejně jako ostatní beta-blokátory může bisoprolol-fumarát zvyšovat citlivost na alergeny a zhoršit příznaky anafylaktické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které se nedoporučují

Platí pouze pro chronické srdeční selhání

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potenciován a může se zvýšit negativně inotropní účinek.

Platí pro všechny indikace

Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu: negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního převodu. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených pomocí betablokátoru může vést k hluboké hypotenzi a AV bloku.

Centrálně působící antihypertenziva jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání 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, u kterých je nutná opatrnost

Hypertenze/angina pectoris

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potenciován a může se zvýšit negativně inotropní účinek.

Všechny indikace

Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu felodopin a amlodipin: současné podávání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy u pacientů se srdečním selháním.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potenciován.

Topické beta-blokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky bisoprolol-fumarátu.

Parasympatomimetika: Současné podávání může zvýšit dobu atrioventrikulárního převodu a riziko bradykardie.

Inzulín a perorální antidiabetika: zvýšení hypoglykemického účinku. Blokáda beta-adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.

Anestetika: oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (pro další informace o celkové anestézii viz také bod 4.4).

Digitalisové glykosidy: snížení tepové frekvence, prodloužení doby atrioventrikulárního převodu.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): NSAID mohou snižovat hypotenzní účinek bisoprolol-fumarátu.

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): kombinace s bisoprolol-fumarátem může snižovat účinek obou látek.

Sympatomimetika aktivující jak adrenergní beta-receptory, tak i alfa-receptory (např. noradrenalin, adrenalin): Kombinace s bisoprolol-fumarátem může demaskovat vazokonstrikční 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-blokátorů.

Současné použití s antihypertenzivy stejně jako s jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak (např. s tricyklickými antidepresivy, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit riziko vzniku hypotenze.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Meflochin: zvýšené riziko bradykardie.

Inhibitory monoaminoxidázy (kromě inhibitorů MAO-B): zvýšený hypotenzivní účinek beta-blokátorů, ale také zvýšené riziko hypertenzní krize.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol-fumarát má farmakologické účinky, které mohou nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně beta-blokátory snižují perfuzi placenty, což je 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 léčba beta-blokátory nutná, upřednostňuje se léčba selektivními blokátory beta₁-adrenoreceptorů.

Bisoprolol-fumarát se nemá v těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně nutné. Jestliže se terapie bisoprolol-fumarátem 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 3 dnů.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda se tento lék vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se kojení v průběhu léčby bisoprolol-fumarátem nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu na fertilitu při užívání přípravku Bisoprolol Medreg.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ve studiích s pacienty s ischemickou chorobou srdeční neovlivnil bisoprolol-fumarát schopnost řídit dopravní prostředky. Avšak vzhledem k individuálně rozdílné reaktivitě na přípravek může být schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje narušena. 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

Nežádoucí účinky byly zařazeny podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA a podle frekvence za použití následující konvence:

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)

Psychiatrické poruchy

méně časté: poruchy spánku, deprese
vzácné: noční můry, halucinace

Poruchy nervového systému

časté: závratě*, bolest hlavy*
vzácné: synkopa

Poruchy oka

vzácné: snížená tvorba slz (nutno vzít v úvahu u pacientů nosících kontaktní čočky)
velmi vzácné: konjunktivitida

Poruchy ucha a labyrintu

vzácné: poruchy sluchu

Srdeční poruchy

velmi časté: bradykardie (u pacientů s chronickým srdečním selháním)
časté: zhoršení srdečního selhání
méně časté: poruchy AV převodu

Cévní poruchy

časté: pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze
méně časté: ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

méně časté: bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo s obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze
vzácné: alergická rinitida

Gastrointestinální poruchy

časté: gastrointestinální potíže jako je nauzea, zvracení, průjem, zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

vzácné: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

vzácné: hypersenzitivní reakce (pruritus, pálení, vyrážka a angioedém)
velmi vzácné: alopecie, beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit psoriázu anebo vyvolat vznik

psoriáze podobné vyrážky

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

méně časté: svalová slabost a křeče

Poruchy reprodukčního systému a prsu

vzácné: erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: únava*, astenie (pacienti s chronickým srdečním selháním)

méně časté: astenie (pacienti s hypertenzí nebo anginou pectoris)

Vyšetření

vzácné: zvýšení hladiny triglyceridů, zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST)

*Tyto symptomy se projevují především na počátku léčby u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris. Jsou obvykle mírné a během 1 – 2 týdnů užívání obvykle odezní).

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

4.9 Předávkování

Symptomy

Nejčastější známky očekávané po předávkování beta-blokátory jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s předávkováním bisoprolol-fumarátu (max 2000 mg) u pacientů s vysokým krevním tlakem a/nebo ischemickou chorobou srdeční, u kterých byla zaznamenána bradykardie a/nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprolol-fumarátu, a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví.

Léčba

Obecně platí, že dojde-li k předávkování, je doporučeno terapii bisoprolol-fumarátem přerušit a zavést podpůrnou a symptomatickou léčbu. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol-fumarát je obtížně dialyzovatelný. 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 kardiostimulátor.

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 kardiostimulátoru.

Akutní zhoršení srdečního selhání: Podat i.v. diuretika, látky s pozitivně inotropním účinkem, vazodilatancia.

Bronchospasmus: Zavést terapii bronchodilatátory, např. isoprenalinem, beta2-sympatomimetiky a/nebo aminofylinem.

Hypoglykémie: Podat i.v. glukózu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní, ATC kód: C07AB07

Mechanismus účinku

Bisoprolol-fumarát je vysoce selektivní beta₁-blokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity a membrány stabilizujícího účinku. Má jen nízkou afinitu k beta₂-receptorům hladkého svalstva bronchů a cév, stejně jako k beta₂-receptorům ovlivňujícím metabolickou regulaci. Proto se obecně nedá očekávat, že by bisoprolol-fumarát ovlivnil rezistenci dýchacích cest anebo metabolické účinky zprostředkované beta₂-receptory. Jeho beta₁-selektivita přesahuje hranice terapeutického rozsahu dávek.

Chronické srdeční selhání

Celkem 2647 pacientů bylo zařazeno do studie CIBIS II. 83 % (n = 2202) bylo třídy NYHA III a 17 % (n = 445) třídy NYHA IV. Měli stabilizované symptomatické systolické srdeční selhání (ejekční frakce ≤ 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 epizod 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 bisoprolol-fumarátu 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 cévních mozkových příhod v průběhu celého studijního období byly 20 v bisoprolol-fumarátové skupině a 15 ve skupině placebové.

Studie CIBIS III sledovala 1010 pacientů ve věku ≥ 65 let s mírným až středně těžkým chronickým srdečním selháním (CHF; třídy NYHA II nebo III) a s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory ACE, beta-blokátory ani blokátory angiotensinového receptoru. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprolol-fumarátu a enalaprilu po 6 až 24 měsíců po předchozím úvodním 6měsíčním léčení buď bisoprolol-fumarátem nebo enalapilem.

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

Hypertenze nebo angina pectoris

Tak jako u ostatních beta₁-sympatolytik je mechanismus působení u hypertenze nejasný. Je však známo, že bisoprolol-fumarát výrazně snižuje aktivitu reninu v plazmě.

Bisoprolol-fumarát iniciací srdečních beta-receptorů inhibuje odezvu na aktivizaci sympatiku. To vede ke snížení srdeční frekvence a kontraktility, čímž se snižuje poptávka srdečního svalu po kyslíku.

U akutního podání u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání snižuje bisoprolol-fumarát srdeční frekvenci a tepový objem, čímž snižuje srdeční výdej a spotřebu kyslíku. U chronického podávání se úvodní zvýšená periferní rezistence snižuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bisoprolol-fumarát je téměř kompletně absorbován gastrointestinálním traktem. Spolu s velmi malým prvním průchodem játry to má za následek jeho biologickou dostupnost přibližně 90 %.

Distribuce

Vazba bisoprolol-fumarátu na plazmatické bílkoviny je asi 30 %. Distribuční objem je 3,5 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Bisoprolol-fumarát 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. Celková clearance je přibližně 15 l/hod. Biologický poločas v plazmě (10-12 hodin) umožňuje 24hodinový účinek při dávkování jednou denně.

Zvláštní populace

Eliminace probíhá v ledvinách a játrech ve stejném rozsahu, není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater anebo ledvin. Farmakokinetika u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním a poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla studována. U pacientů s chronickým srdečním selháním (NYHA stupeň III) jsou plazmatické hladiny bisoprolol-fumarátu vyšší a poločas delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální plazmatická koncentrace za rovnovážného stavu je 64 ± 21 ng/ml při denní dávce 10 mg a poločas je 17 ± 5 hodin.

Kinetika bisoprolol-fumarátu je lineární a nezávislá na věku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bisoprolol Medreg 2,5 mg

Mikrokrystalická celulóza 102

Mikrokrystalická celulóza 101

Krospondon typ A

Magnesium-stearát

Žlutý oxid železitý (E 172)

Bisoprolol Medreg 5 mg
Mikrokrytalická celulóza 102
Mikrokrytalická celulóza 101
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát

Bisoprolol Medreg 10 mg
Mikrokrytalická celulóza 102
Mikrokrytalická celulóza 101
Krospovidon typ A
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al blistr tvořený OPA/Al/PVC a Al fólií, krabička a příbalová informace
Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bisoprolol Medreg 2,5 mg: 77/001/22-C
Bisoprolol Medreg 5 mg: 77/057/17-C
Bisoprolol Medreg 10 mg: 77/002/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bisoprolol Medreg 5 mg:

Datum první registrace: 20. 6. 2018

Bisoprolol Medreg 2,5 mg a Bisoprolol Medreg 10 mg:

Datum první registrace: 17. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 6. 2023