

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bigital 5 mg/5 mg tablety: 5 mg bizoprolólium-fumarátu, 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) v 1 tablete.

Bigital 5 mg/10 mg tablety: 5 mg bizoprolólium-fumarátu, 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) v 1 tablete.

Bigital 10 mg/5 mg tablety: 10 mg bizoprolólium-fumarátu, 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) v 1 tablete.

Bigital 10 mg/10 mg tablety: 10 mg bizoprolólium-fumarátu, 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu) v 1 tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bigital 5 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, podlhovasté, mierne vypuklé 9,5 mm tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Bigital 5 mg/10 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, okrúhle, ploché 10 mm tablety so skosenou hranou, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Bigital 10 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, oválne, mierne vypuklé 13 mm tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Bigital 10 mg/10 mg tablety: Biele alebo takmer biele, bez zápachu, okrúhle, mierne vypuklé 10 mm tablety, s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným MS na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bigital je indikovaný na liečbu hypertenzie ako substitučná terapia u pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liekmi podávanými súčasne na rovnakej úrovni dávok aká je v kombinácii, ale v samostatných tabletoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Bigital je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný jednotlivo podávanými monokomponentnými liekmi v rovnakom dávkovaní ako je odporúčaná pevná dávka kombinácie.

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily.

Liečba nesmie byť náhle prerušená, keďže môže dôjsť ku dočasnemu zhoršeniu zdravotného stavu.

Liečba nesmie byť náhle prerušená najmä u pacientov s ischemickým ochorením srdca. Odporúča sa postupné znižovanie dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže dôjsť ku predĺženiu eliminácie amlodipínu. Presné odporúčania pre dávkovanie amlodipínu neboli stanovené, a preto je liek potrebné u týchto pacientov podávať s mimoriadnou opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pri ťažkej poruche funkcie pečene denná dávka bisoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) denná dávka bisoprololu nesmie prekročiť 10 mg.

Starší ľudia

U starších pacientov možno použiť odporúčanú dávkovaciu schému. Pri zvyšovaní dávkovania sa však odporúča podávať liek s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bigitalu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Bigital sa má užívať ráno s alebo bez jedla, nerozhryzený.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s amlodipínom:

- závažná hypotenzia
- šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. pokročilý stupeň aortálnej stenózy)
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu

Súvisiace s bisoprololom:

- akútne srdcové zlyhávanie alebo počas epizód srdcového zlyhávania, ktoré vyžaduje i.v. inotropnú terapiu
- kardiogénny šok
- AV blok druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- syndróm chorého sínusu (sick sinus syndróm)

- sinoatriálna blokáda
- symptomatická bradykardia
- symptomatická hypotenzia
- závažná bronchiálna astma
- ťažké formy periférneho artériového okluzívneho ochorenia alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu,
- neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4)
- metabolická acidóza

Súvisiace s Bigitalom:

- Precitlivenosť na liečivá alebo dihydropyridínové deriváty a/alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súvisiace s amlodipínom:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze sa neskúmala.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom. Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Porucha funkcie pečene

Polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Amlodipín sa má preto týmto pacientom podávať s opatrnosťou.

Starší ľudia

Zvyšovanie dávky sa má u starších ľudí vykonávať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U takýchto pacientov sa môžu používať normálne dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom renálneho poškodenia. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Súvisiace s bisoprololom:

Predovšetkým u pacientov s ischemickou chorobou srdca nesmie byť liečba náhle prerušená, pokiaľ to nie je jasne indikované, pretože náhle prerušenie liečby môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu (pozri časť 4.2).

Bisoprolol musí byť použitý s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris so sprievodným srdcovým zlyhávaním.

Bisoprolol sa musí opatrne užívať pri:

- diabete mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi; symptómy hypoglykémie môžu byť maskované (napr. tachykardia, palpitácie alebo potenie).
- prísnej diéte, hladovaní.
- prebiehajúcej desenzibilizačnej liečbe. Podobne ako iné betablokátory, bisoprolol môže zvýšiť senzitivitu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický prínos.
- A-V blokáde I. stupňa.

- Prinzmetallovej angíne. Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bisoprolol podáva pacientom s Prinzmetallovou angínou.
- periférnom artériovom ochorení (najmä na začiatku liečby môže dôjsť k intenzifikácii ťažkostí).
- Pacientom so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze je možné podať betablokátory (napr. bisoprolol) len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.
- Symptómy hypertyreózy môžu byť maskované počas liečby bisoprololom.
- Pacientom s feochromocytómom možno podať bisoprolol až po blokáde alfareceptorov.
- U pacientov, ktorí sa chystajú podstúpiť operáciu pod celkovou anestéziou, betablokáda redukuje výskyt arytmií a myokardiálnej ischémie pri zavedení anestézie a intubácii a v pooperačnom stave. V súčasnosti sa odporúča perioperaatívne udržanie betablokády. Anestéziológ musí byť oboznámený o betablokáde z dôvodu možnej interakcie s inými liekmi, ktoré môžu vyvolať bradyarytmiu, oslabenie reflexnej tachykardie a zníženie reakčnej schopnosti kompenzovať stratu krvi.
Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou prerušiť, táto liečba sa má postupne znižovať a skončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.
- Hoci kardioselektívne (β_1 selektívne) betablokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne betablokátory, tak ako všetky betablokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, bisoprolol sa má použiť s opatrnosťou. Pri bronchiálnej astme, alebo iných chronických obštrukčných pľúcnych chorobách, ktoré môžu spôsobovať symptómy, je potrebné podávať súbežne bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky β_2 -mimetík.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie súvisiace s amlodipínom:

Účinky iných liekov na amlodipín

- *Inhibitory CYP3A4:* Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže prejaviť výraznejšie u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.
Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.
- *Induktory CYP3A4:* Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným – *Hypericum perforatum*) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa

pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie tlaku krvi sa sčítavajú s účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom hrozia zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.

Inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin)

Inhibítory mTOR ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú substráty CYP3A.

Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom používaní s inhibítormi mTOR, môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Cyklosporín

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je hraničná dávka simvastatínu 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Interakcie súvisiace s bisoprololom:

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

- *Antagonisty vápnika typu verapamil a v menšej miere typu diltiazem:* Negatívny vplyv na kontraktilitu, atrio-ventrikulárne vedenie a tlak krvi. Intravenózne podanie verapamilu u pacientov liečených betablokátorom môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.
- *Centrálne pôsobiace antihypertenzíva* ako napr. klonidín, metyldopa, moxonidín, rilmenidín: Súbežné používanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávanie znížením centrálného sympatikového tonusu (zníženie srdcovej frekvencie a srdcového výdaja, vazodilatácia). Náhle prerušenie, najmä ak predchádza vysadeniu betablokátorov, môže spôsobiť zvýšenie rizika „rebound hypertenzie”.

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť:

- *Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu* ako napr. felodipín, nifedipín: Súbežným podávaním môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhávaním srdca.
- *Antiarytmiká I. triedy* (napr. dizopyramid, chinidín, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu negatívneho inotropného účinku.

- *Antiarytmiká III. triedy* (napr. amiodarón): Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia.
- *Parasympatomimetiká*: Súbežným podávaním môže dôjsť k predĺženiu času atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.
- *Lokálne betablokátory* (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bisoprololu.
- *Inzulín a perorálne antidiabetiká* : Intenzifikácia účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda β -adrenoreceptorov môže maskovať symptómy hypoglykémie.
- *Anestetiká*: Potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii nájdete v časti 4.4).
- *Srdcové glykozidy*: Zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie atrioventrikulárneho prevodu.
- *Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)*: NSAID môžu znížiť hypotenzný účinok bisoprololu.
- *β -sympatomimetiká* (napr. izoprenalín, dobutamín): Kombinácia s bisoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liekov.
- *Sympatomimetiká, ktoré aktivujú β - aj α -adrenoreceptory* (napr. noradrenalín, adrenalín): Kombinácia s bisoprololom môže odmaskovať alfa-adrenoreceptorom sprostredkovaný vazokonstrikčný účinok týchto látok, čo môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a k exacerbácii intermitentnej klaudikácie. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych betablokátorov.
- *Súbežné používanie antihypertenzív, ako aj iných liekov, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku* (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Kombinácie, ktorých použitie je nutné zvážiť:

- *Meflochín*: zvýšené riziko bradykardie.
- *Inhibitory monoaminoxidázy* (okrem inhibítorov MAO-B): Zvyšujú hypotenzný účinok betablokátorov, ale aj riziko hypertenznej krízy.
- *Rifampicín*: môže nastať mierne skrátenie polčasu bisoprololu, pravdepodobne indukciou hepatálnych enzýmov metabolizujúcich bisoprolol. Zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania.
- *Deriváty ergotamínu*: Exacerbácia porúch periférnej cirkulácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bisoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo býva spojené s retardáciou rastu, intrauterinnou smrťou, potratom a predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa β_1 -selektívne blokátoary adrenoreceptorov.

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Bigital sa nemá užívať počas gravidity okrem prípadov, ak je to nevyhnutné. Ak sa zväži, že je potrebná liečba Bigitalom, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zväžiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Symptómy hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Nie je známe, či sa bisoprolol vylučuje do materského mlieka.

Preto sa podávanie Bigitalu počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Pre túto kombináciu liečiv nie sú známe žiadne údaje o vplyve na fertilitu u ľudí. U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii, avšak nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

V štúdiách na zvieratách nemal bisoprolol žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukciu, kým amlodipín vykazoval v publikovanej štúdií nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená. V štúdií pacientov s ischemickou chorobou srdca bisoprolol nezhoršil schopnosť viesť vozidlá. Avšak v závislosti od odpovede individuálnych pacientov na liečbu ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nemôže byť vylúčené.

Toto je potrebné zväžiť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súčasnom požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované počas užívania účinných látok individuálne sú uvedené nasledovne s uvedením frekvencie ich výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Súvisiace s amlodipínom

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, edém a únava.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi zriedkavé leukopénia, trombocytopenia.

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Veľmi zriedkavé: hyperglykémia.

Psychické poruchy:

Menej časté: nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia.
Zriedkavé: zmätenosť.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy, závraty, somnolencia (hlavne na začiatku liečby).
Menej časté: synkopa, hypestézia, parestézia, dysgeúzia, tras.
Veľmi zriedkavé: hypertónia, periférna neuropatia.
Neznáme: extrapyramídová porucha.

Poruchy oka:

Časté: poruchy zraku (vrátane diplopie).

Poruchy ucha a labyrintu:

Menej časté: tinnitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Časté: palpitácie.
Menej časté: arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení).
Veľmi zriedkavé: infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení).

Poruchy ciev:

Časté: začervenanie.
Menej časté: hypotenzia.
Veľmi zriedkavé: vaskulitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: dyspnoe.
Menej časté: kašeľ, rinitída.

Gastrointestinálne poruchy:

Časté: nauzea, bolesti brucha, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy).
Menej časté: vracanie, sucho v ústach.
Veľmi zriedkavé: gastritída, hyperplázia d'asienu, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: hepatitída, žltacka, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (najčastejšie s cholestázou).

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, žihľavka.
Veľmi zriedkavé: angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita.
Neznáme: toxická epidermálna nekrolýza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: opuch členkov, svalové kŕče.
Menej časté: artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesti chrbta.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: impotencia, gynekomastia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Veľmi časté: edém.

Časté: únava, asténia.

Menej časté: bolesť na hrudi, bolesť, celkový pocit choroby.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Menej časté: zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.

Súvisiace s bisoprololom:

Poruchy metabolizmu a výživy:

Zriedkavé: zvýšená hladina triglyceridov.

Psychické poruchy:

Menej časté: depresia, poruchy spánku.

Zriedkavé: nočné mory, halucinácie.

Poruchy nervového systému:

Časté: závraty*, bolesti hlavy*.

Zriedkavé: synkopa.

Poruchy oka:

Zriedkavé: zníženie tvorby slz (zvážiť u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky).

Veľmi zriedkavé: konjunktivitída.

Poruchy ucha a labyrintu:

Zriedkavé: zhoršenie sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: poruchy atrioventrikulárneho vedenia, zhoršenie už existujúceho srdcového zlyhávania, bradykardia.

Poruchy ciev:

Časté: pocit chladných a meravých končatín.

Menej časté: hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest v anamnéze.

Zriedkavé: alergická rinitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: gastrointestinálne problémy ako nauzea, vracanie, hnačka, zápcha.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie ako svrbenie, sčervenanie, vyrážka.

Veľmi zriedkavé: alopecia; betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu, alebo vyvolať psoriáze podobné vyrážky.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Menej časté: svalová slabosť, krčče.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:
Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:
Časté: únava*.
Menej časté: vyčerpanie.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:
Zriedkavé: zvýšenie pečeňových enzýmov (ALT, AST).

*Tieto symptómy sa vyskytujú predovšetkým na začiatku liečby. Sú zvyčajne mierne a spravidla miznú v priebehu 1 – 2 týždňov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Súvisiace s amlodipínom:

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

Symptómy

Dostupné informácie pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne predĺžená systémová hypotenzia vrátane šoku s následnou smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínu vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť vrátane častého monitoringu funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie aktívneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

Súvisiace s bisoprololom:

Symptómy

Najčastejšie prejavy, ktoré je možné očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia.

Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti a odpovedi na jednorazovú vysokú dávku bisoprololu, pacienti s ochorením srdca sú zvyčajne citlivejší na účinky bisoprololu.

Liečba

Celkovo je pri predávkovaní potrebné prerušiť liečbu bisoprololom a poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu. Limitované údaje naznačujú, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné betablokátory je potrebné v prípade klinických prejavov zvážiť nasledujúce opatrenia.

Bradykardia: podať atropín intravenózne. Ak je odpoveď neadekvátne, opatrne možno podať izoprenalín alebo iný liek s pozitívnym chronotropným účinkom. Za určitých okolností môže byť potrebná transvenózna implantácia kardiostimulátora.

Hypotenzia: podať intravenózne tekutiny a vazopresory. Užitočné môže byť aj intravenózne podanie glukagónu.

AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa): pacientov je potrebné starostlivo monitorovať, podať izoprenalín v infúzii alebo transvenózne zaviesť kardiostimulátor.

Akútne zhoršenie srdcového zlyhávania: podať i.v. diuretiká, pozitívne inotropné látky, vazodilatačné lieky.

Bronchospazmus: podať bronchodilatačnú liečbu, ako napr. izoprenalín, β_2 -sympatikomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: podať i.v. glukózu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory a iné antihypertenzíva
ATC kód: C07FB07

Mechanizmus účinku amlodipínu:

Amlodipín inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov).

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladké svaly ciev spôsobujúci redukciiu periférnej vaskulárnej rezistencie.

Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu od symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, môže sa vysvetliť dvoma nasledovnými účinkami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload). Keďže nespôsobuje reflexnú tachykardiu, spotreba energie v myokarde a potreba kyslíka sa znižuje.
- 2) Prostredníctvom dilatácie hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych ako aj ischemických oblastiach zlepšuje dodávku kyslíka. Týmto mechanizmom zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

Farmakodynamický účinok amlodipínu:

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginóznych ťažkostí a čas do objavenia sa depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami: nemá účinok na hladinu lipidov v plazme, hladinu cukru v krvi a hladinu kyseliny močovej v sére a je vhodné u pacientov s astmou.

Mechanizmus účinku bisoprololu:

Bisoprolol je silný, vysoko β_1 selektívny blokátor adrenoreceptorov bez vnútornej sympatomimetickej a membránu stabilizujúcej aktivity.

Vyказuje len veľmi malú afinitu k β_2 -receptorom hladkej svaloviny bronchov a ciev rovnako ako k β_2 -receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Pri bisoprolole sa vo všeobecnosti neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a β_2 -sprostredkované metabolické účinky. β_1 -selektivita bisoprololu pokrýva celú šírku terapeutického rozmedzia. Bisoprolol nemá výrazný negatívny inotropný efekt.

Bisoprolol dosahuje maximálny účinok 3 – 4 hodiny po perorálnom podaní.

Plazmatický polčas eliminácie (10 – 12 hodín) vytvára predpoklad pre 24-hodinovú účinnosť po podaní raz denne.

Maximálny antihypertenzný účinok bisoprololu sa vo všeobecnosti dosiahne po 2 týždňoch.

Pri akútnom podaní u pacientov s ischemickou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhávania, bisoprolol znižuje frekvenciu srdca a vývrhový objem, čím znižuje srdcový výdaj a spotrebu kyslíka.

Pri dlhodobom podávaní sa úvodná zvýšená periférna rezistencia znižuje.

Antihypertenzný účinok beta blokátorov je okrem iného v dôsledku zníženia renínovej aktivity.

Farmakodynamické účinky kombinácie liečiv:

Táto kombinácia umožňuje zvýšenie antihypertenznej a antianginóznej účinnosti komplementárnym mechanizmom účinku dvoch aktívnych zložiek: vazoselektívny účinok blokátora kalciového kanála amlodipínu (zníženie periférnej rezistencie) a kardioselektívny betablokátor bisoprolol (zníženie srdcového výdaja).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Amlodipín:

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Plazmatické hladiny v rovnovážnom stave (5 – 15 ng/ml) sa dosiahnu po 7 – 8 dňoch nepretržitého podávania raz denne. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je naviazaných na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje (asi 90 %) v pečeni na neúčinné pyridínové metabolity. 10 % materskej látky a 60 % neaktívnych metabolitov sa vylučuje do moču, 20 – 25 % stolicou. Pokles plazmatickej koncentrácie vykazuje bifázické charakteristiky. Koncový eliminačný plazmatický polčas je v rozpätí 35 – 50 hodín a je konzistentný pri podávaní amlodipínu raz denne. Celkový klírens je 7 ml/min/kg (v prípade 60 kg pacienta: 25 l/h). U starších pacientov je táto hodnota 19 l/h.

Starší ľudia

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších a mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Amlodipín sa v značnej miere metabolizuje na neaktívne metabolity. 10 % materskej látky sa vylučuje nezmenené močom. Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu sa nevzťahujú na závažnosť renálneho poškodenia. Týmto pacientom je možné podávať amlodipín v normálnom dávkovaní. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) približne o 40 – 60 %.

Bisoprolol:

Absorpcia

Bisoprolol sa po perorálnom podaní takmer úplne (> 90 %) absorbuje z gastrointestinálneho traktu. V dôsledku veľmi malého účinku prvého prechodu pečeňou (asi 10 %) má po perorálnom podaní absolútnu biologickú dostupnosť približne 90 %.

Distribúcia

Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

Biotransformácia a eliminácia

Bisoprolol sa vylučuje z tela dvoma cestami: 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Ostávajúcich 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Keďže eliminácia prebieha v obličkách a v pečeni v rovnakej miere, nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene miernej až stredne ťažkej závažnosti. Celkový klírens je približne 15 l/h.

Plazmatický polčas vylučovania je 10 – 12 hodín.

Kinetika bisoprololu je lineárna a nezávislá od veku.

Kombinácia liečiv

Dosiaľ nebola prevedená žiadna farmakokinetická interakčná štúdia medzi týmito dvoma zložkami. Ak by aj taká interakcia existovala, na základe výsledkov bioekvivalenčnej štúdie, rozsah tejto hypotetickej interakcie musí byť rovnaký v prípade užívania Bigitalu ako aj v prípade užívania jednotlivých zložiek samostatne v rovnakom dávkovaní ako sa vyskytujú v kombinácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súvisiace s amlodipínom:

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Karcinogenéza

U potkanov a myší užívajúcich amlodipíniummaleinát v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite.

Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Mutagenéza

Štúdie mutagenity s amlodipíniummaleinátom neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

Fertilita

Obvyklé štúdie fertility neodhalili žiadny účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipíniummaleinátom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach do 10 mg/kg/deň (čo predstavovalo 8-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg/deň na základe prepočtu mg/m²*). Avšak v inej publikovanej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly (FSH) a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermii a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihopodporných buniek.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

Súvisiace s bisoprololom:

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity nemal bisoprolol žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukciu. Podobne ako ostatné betablokátory, bol bisoprolol toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvyšovaná incidencia resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomstva, retardácia fyzického vývoja), ale nebol teratogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý
sodná soľ karboxymetylškrobu A
mikrokryštalická celulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

28, 30, 56 alebo 90 tabliet v OPA/Al/PVC//Al blistri a papierovej škatuľke.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bigital 5 mg/5 mg: 58/0216/14-S
Bigital 5 mg/10 mg: 58/0217/14-S
Bigital 10 mg/5 mg: 58/0218/14-S
Bigital 10 mg/10 mg: 58/0219/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022