

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bisoprolol Medreg 2,5 mg: každá tableta obsahuje 2,5 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 2,12 mg bizoprololu.

Bisoprolol Medreg 5 mg: každá tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 4,24 mg bizoprololu.

Bisoprolol Medreg 10 mg: každá tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu, čo zodpovedá 8,48 mg bizoprololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Bisoprolol Medreg 2,5 mg: žlté, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom 7 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bisoprolol Medreg 5 mg: biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou, s priemerom 7 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bisoprolol Medreg 10 mg: tmavoružové, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s vytlačeným „10“ na druhej strane, s priemerom 7 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Bisoprolol Medreg je indikovaný dospelým na liečbu:

- hypertenzie
- angíny pectoris
- stabilizovaného chronického zlyhania srdca so zhoršenou systolickou funkciou ľavej komory spolu s inhibítormi ACE a diuretikami a prípadne srdcovými glykozidmi (ďalšie informácie, pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Liečba hypertenzie/angíny pectoris**

*Dospelí*

Dávka sa má nastaviť individuálne, najmä podľa srdcovej frekvencie a úspešnosti liečby. Odporúča sa začať dávkou 5 mg denne. Zvyčajná dávka je 10 mg raz denne, maximálna odporúčaná dávka je 20 mg raz denne.

#### *Staršie osoby*

Obvykle nie je potrebné upraviť dávkovanie, odporúča sa však začať s najnižšou možnou dávkou - 2,5 mg.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa zvyčajne nevyžaduje úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) dávka nemá prekročiť 10 mg denne.

Použitie bizoprolólium-fumarátu u pacientov na dialýze je obmedzené. Neexistuje však dôkaz, že by bolo potrebné meniť dávkovací režim.

#### *Pediatrická populácia*

Neexistujú skúsenosti s použitím Bisoprololu Medreg v pediatrickej populácii, preto sa použitie Bisoprololu Medreg u pediatrických pacientov neodporúča.

#### *Prerušenie liečby*

Liečba sa nemá ukončiť náhle (pozri časť 4.4). Dávka sa má znižovať postupne.

### **Liečba stabilizovaného chronického zlyhania srdca (Chronic heart failure, CHF)**

Štandardná liečba CHF zahŕňa inhibítory ACE (alebo blokátory receptorov angiotenzínu, v prípade intolerancie inhibítorov ACE), betablokátory, diuretiká a ak je to vhodné, srdcové glykozidy. Na začiatku liečby bizoprolólium-fumarátom majú byť pacienti stabilizovaní (bez akútneho zlyhania).

Odporúča sa, aby mal ošetrojúci lekár skúsenosti s liečbou chronického srdcového zlyhania.

Počas titrácie dávky a po nej sa môže objaviť prechodné zhoršenie zlyhania srdca, hypotenzia alebo bradykardia.

#### Titrácia dávky

Liečba bizoprolólium-fumarátom u pacientov so stabilizovaným chronickým zlyhaním srdca vyžaduje titračnú fázu.

Liečba bizoprolólium-fumarátom sa má začať postupným zvyšovaním dávky podľa nasledujúcich krokov:

- 1,25 mg jedenkrát denne v priebehu jedného týždňa, ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 2,5 mg jedenkrát denne počas nasledujúceho týždňa, ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 3,75 mg jedenkrát denne počas nasledujúceho týždňa, ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 5 mg jedenkrát denne počas nasledujúcich 4 týždňov, ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 7,5 mg jedenkrát denne počas nasledujúcich 4 týždňov, ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na
- 10 mg jedenkrát denne na udržiavaciu liečbu.

Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne.

Počas titračnej fázy sa odporúča dôkladné sledovanie vitálnych funkcií (pulz, krvný tlak) a príznakov zhoršenia srdcového zlyhania. Príznaky sa môžu vyskytnúť už prvý deň po začatí liečby.

#### Zmena liečby

Ak nie je maximálna odporúčaná dávka dobre tolerovaná, môže sa zvážiť postupné znižovanie dávky. V prípade prechodného zhoršenia srdcového zlyhania, hypotenzie alebo bradykardie sa má prehodnotiť dávka súbežne podávaných liekov. Môže byť tiež potrebné prechodné zníženie dávky bizoprolólium-fumarátu alebo prerušenie liečby.

Keď sa pacientov stav opäť stabilizuje, musí sa vždy zvážiť opätovné začatie liečby bizoprolólium-fumarátom a/alebo titrácia dávky bizoprolólium-fumarátu.

### Trvanie liečby

Liečba bizoprolólium-fumarátom je zvyčajne dlhodobá.

V prípade ukončenia liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky. Liečba bizoprolólium-fumarátom sa nesmie ukončiť náhle, pretože by to mohlo viesť k prechodnému zhoršeniu stavu pacienta.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

Nie sú žiadne informácie o farmakokinetike bizoprolólium-fumarátu u pacientov s chronickým zlyhaním srdca a poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Pri titrácii dávky smerom nahor sa preto u tejto populácie má postupovať so zvýšenou opatnosťou.

### *Staršie osoby*

Nevyžaduje sa úprava dávkovania.

### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s použitím Bisoprololu Medreg v pediatrickej populácii, preto sa používanie Bisoprololu Medreg u pediatrických pacientov neodporúča.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Bisoprolol Medreg sa má užívať ráno a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť s tekutinou a nemajú sa žuvať.

## **4.3 Kontraindikácie**

Bisoprolol Medreg je kontraindikovaný v nasledujúcich prípadoch:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- akútne zlyhanie srdca alebo počas epizód dekompenzácie zlyhania srdca vyžadujúcich intravenóznou inotropnú liečbu
- kardiogénny šok
- AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- syndróm chorého sínusu
- sinoatriálna blokáda
- symptomatická bradykardia (tep srdca menej ako 60 úderov/min pred začatím liečby)
- symptomatická hypotenzia (systolický tlak krvi < 100 mmHg)
- ťažká bronchiálna astma
- ťažká forma okluzívneho ochorenia periférnych artérií alebo ťažká forma Raynaudovho syndrómu
- neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4)
- metabolická acidóza.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### **Osobitné upozornenia**

#### Týka sa iba chronického zlyhania srdca:

Liečba bizoprolólium-fumarátom u pacientov so stabilizovaným chronickým zlyhaním srdca vyžaduje osobitnú titračnú fázu (pozri časť 4.2).

#### Týka sa všetkých indikácií:

Liečba bizoprolólium-fumarátom sa nesmie náhle prerušiť najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pokiaľ to nie je jednoznačne indikované, pretože by to mohlo viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca (pozri časť 4.2).

### **Opatrenia na použitie**

#### Týka sa iba hypertenzie alebo angíny pectoris:

Bizoprolólim-fumarát sa má používať s opatnosťou u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris a so sprievodným zlyhaním srdca.

Týka sa iba chronického zlyhania srdca:

Začatie a ukončenie liečby bizoprolólium-fumarátom vyžaduje pravidelné monitorovanie.

Neexistujú terapeutické skúsenosti s liečbou bizoprolólium-fumarátom u pacientov so zlyhaním srdca s nasledujúcimi ochoreniami a stavmi:

- diabetes mellitus závislý na inzulíne (typ I)
- závažná porucha funkcie obličiek
- závažná porucha funkcie pečene
- reštrikčná kardiomyopatia
- kongenitálne ochorenie srdca
- hemodynamicky významné organické ochorenie chlopní
- infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov.

Týka sa všetkých indikácií:

Bizoprolóloum-fumarát sa musí používať s opatnosťou pri nasledujúcich stavoch:

- bronchospazmus (bronchiálna astma, obštrukčná choroba dýchacích ciest)
- diabetes mellitus s veľkými výkyvmi hodnôt glukózy v krvi; príznaky hypoglykémie (ako je tachykardia, palpitácie alebo potenie) môžu byť maskované
- prísne hladovanie
- prebiehajúca desenzibilizačná liečba. Podobne ako iné betablokátory, bizoprolólium-fumarát, môže zvýšiť senzitivitu na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalinom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický účinok.
- AV blokáda I. stupňa
- Prinzmetalova angína. Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1-selektivitě nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bisoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.
- okluzívne periférne ochorenia artérií, najmä na začiatku liečby môže dôjsť k zhoršeniu príznakov
- celková anestézia.

Hoci kardioselektívne ( $\beta_1$ ) betablokátory môžu mať slabší 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 Medreg sa má použiť s opatnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa má liečba bizoprolólium-fumarátom začať s najnižšou možnou dávkou a pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli novým príznakom (napr. dyspnoe, intolerancia fyzickej záťaže, kašeľ). Pri bronchiálnej astme alebo inej chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, ktoré môžu spôsobovať príznaky, je potrebné podávať súbežne bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky beta<sub>2</sub>-mimetík.

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu znižuje betablokáda výskyt arytmie a ischémie myokardu počas indukcie a intubácie a v období po operácii. V súčasnosti sa odporúča udržiavať betablokádu perioperačne. Anesteziológ si musí byť vedomý rizika betablokády v dôsledku interakcií s inými liekmi, ktoré vedú k bradykardii, útlmu reflexnej tachykardie a poklesu reflexnej schopnosti kompenzovať straty krvi. Ak je potrebné pred operáciou betablokačnú liečbu ukončiť, táto liečba sa má znižovať postupne a ukončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.

Všeobecne sa neodporúča kombinácia bizoprolólium-fumarátu s antagonistami vápnika typu verapamilu alebo diltiazému, s antiarytmikami I. triedy ani centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami, podrobnosti sú uvedené v časti 4.5.

Pacientom so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze je možné podať betablokátory (napr. bizoprolólium-fumarát) len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.

Pacientom s feochromocytómom možno podať bizoprolólium-fumarát až po blokáde alfa receptorov.

Počas liečby bizoprolólium-fumarátom môžu byť maskované symptómy tyreotoxikózy.

Tak ako iné betablokátory, bizoprolólium-fumarát môže zvyšovať citlivosť na alergény a zhoršiť prejavy anafylaktickej reakcie.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### **Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča**

###### Týka sa iba chronického zlyhania srdca

*Antiarytmiká I. triedy* (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): môže byť zosilnený účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšený negatívny inotropný účinok.

###### Týka sa všetkých indikácií

*Antagonisty vápnika typu verapamilu a v menšom množstve typu diltiazému*: negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podávanie verapamilu pacientom liečených betablokátorom môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde.

*Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako sú klonidín a iné* (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín): súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť zlyhanie srdca oslabením centrálneho tonusu sympatika (pokles srdcového tepu a srdcového minútového objemu, vazodilatácia). Náhle prerušenie, hlavne predchádzajúce ukončeniu liečby betablokátorom, môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.

##### **Súbežné užívanie s opatrnosťou**

###### Iba hypertenzia/angína pectoris

*Antiarytmiká I. triedy* (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón): môže byť zosilnený účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšený negatívny inotropný účinok.

###### Všetky indikácie

*Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu, ako sú felodipín a amlodipín*: súbežné použitie môže zvýšiť riziko hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

*Antiarytmiká III. triedy* (napr. amiodarón): účinok na čas atrioventrikulárneho vedenia môže byť zvýšený.

*Lokálne betablokátory* (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bizoprolólium-fumarátu.

*Parasympatikomimetiká*: súbežné užívanie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšenie rizika bradykardie.

*Inzulín a perorálne antidiabetiká*: zosilnenie účinku znižujúceho hladinu cukru v krvi. Blokáda beta-adrenoreceptorov môže maskovať príznaky hypoglykémie.

*Anestetiká*: útlm reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (ďalšie informácie o celkovej anestézii sú uvedené v časti 4.4).

*Srdcové glykozidy*: zníženie srdcovej frekvencie, predĺženie atrioventrikulárneho vedenia.

*Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)*: NSAID môžu znížiť hypotenzívny účinok bizoprolólium-fumarátu.

*Beta-sympatomimetiká* (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bizoprolólium-fumarátom môže vzájomne znížiť účinky oboch liečiv.

*Sympatomimetiká, ktoré aktivujú  $\beta$ - aj  $\alpha$ -adrenoreceptory* (napr. noradrenalín, adrenalín): kombináciou s bizoprolólium-fumarátom môže dôjsť k odhaleniu vazokonstrikčných účinkov týchto liečiv sprostredkovaných alfa-adrenoreceptormi, čo vedie k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršeniu intermitentnej klaudikácie. Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych betablokátorov.

*Súbežné užívanie antihypertenzív, ako aj iných liekov, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku* (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny) môže zvýšiť riziko hypotenzie.

#### **Súbežné užívanie, ktoré prichádza do úvahy**

*Meflochín*: zvýšené riziko bradykardie.

*Inhibítory monoaminoxidázy* (s výnimkou inhibítorov IMAO-B): zosilnený hypotenzívny účinok betablokátorov, ale tiež riziko hypertenzívnej krízy.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Bizoprolólium-fumarát má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátor vo všeobecnosti znižujú placentárnu perfúziu, čo býva spojené s retardáciou rastu, vnútromaternicovým odumretím plodu, potratom a predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa  $\beta_1$ -selektívne blokátory adrenoreceptorov.

Bizoprolólium-fumarát sa neodporúča užívať počas gravidity pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak sa zväží, že je nevyhnutná liečba bizoprolólium-fumarátom, je potrebné monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu. V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo na plod je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať. Príznaky hypoglykémie a bradykardia sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 3 dní.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa Bisoprolol Medreg vylučuje do ľudského mlieka. Počas podávania bizoprolólium-fumarátu sa preto neodporúča dojčiť.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o fertilitate pri užívaní Bisoprololu Medreg.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

V štúdií s pacientmi s ischemickou chorobou srdca bizoprolólium-fumarát nemal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak kvôli individuálnym rozdielom v reakciách na liek môže byť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje narušená. To je potrebné zvážiť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súčasnom požití alkoholu

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov s frekvenciou výskytu podľa konvencii MedDRA: 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).

#### Psychické poruchy

*Menej časté:* poruchy spánku, depresia

*Zriedkavé:* nočné mory, halucinácie

#### Poruchy nervového systému

*Časté:* závrat\*, 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

*Veľmi časté:* bradykardia (u pacientov so zlyhaním srdca)

*Časté:* zhoršenie už existujúceho zlyhania srdca

*Menej časté:* poruchy atrioventrikulárneho vedenia

#### Poruchy ciev

*Časté:* pocit chladných alebo necitlivých končatín, hypotenzia

*Menej časté:* ortostatická 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 ťažkosti, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, zápcha

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

*Zriedkavé:* hepatitída

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Zriedkavé:* reakcie z precitlivenosti (pruritus, začervenanie, vyrážka a angioedém)

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

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Menej časté:* svalová slabosť a kŕče

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

*Zriedkavé:* erektilná dysfunkcia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Časté:* únava\*, asténia (u pacientov s chronickým zlyhaním srdca)

*Menej časté:* asténia (u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris)

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

*Zriedkavé:* zvýšenie triacylglycerolov, zvýšenie pečeňových enzýmov (ALT, AST).

\* Tieto symptómy sa môžu vyskytnúť na začiatku liečby u pacientov s hypertenziou alebo angínou pectoris. Sú zvyčajne mierne a spravidla vymiznú 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Najčastejšími príznakmi, ktoré sa očakávajú pri predávkovaní betablokátorom sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna kardiálna insuficiencia a hypoglykémia. Skúsenosti s predávkovaním bizoprolólium-fumarátom (maximálne 2 000 mg) u pacientov s hypertenziou a/alebo koronárnym ochorením srdca, u ktorých sa prejavili bradykardia a/alebo hypotenzia, sú obmedzené. Všetci pacienti sa zotavili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bizoprolólium-fumarátu a pacienti so zlyhaním srdca sú pravdepodobne veľmi citliví.

### Liečba

Všeobecne, pri predávkovaní sa má liečba bizoprolólium-fumarátom ukončiť a odporúčajú sa podporné a symptomatické opatrenia. Limitované údaje naznačujú, že bizoprolólium-fumarát je ťažko dialyzovateľný. Na základe očakávaného farmakologického účinku a odporúčaní týkajúcich sa betablokátorov sa majú zväžiť nasledujúce všeobecné opatrenia, ak sú klinicky potvrdené.

**Bradykardia:** podajte intravenózne atropín. Ak je odpoveď nedostatočná, môžu sa s opatrnosťou podať izoprenalín alebo iné látky s pozitívnymi chronotropnými vlastnosťami. Za určitých okolností môže byť nevyhnutné zavedenie transvenózneho kardiostimulátora.

**Hypotenzia:** intravenózne sa majú podať tekutiny a vazopresoriká. Intravenózne podanie glukagónu môže byť prospešné.

**AV blokáda (druhého a tretieho stupňa):** pacienti sa majú starostlivo monitorovať a liečiť infúziou izoprenalínu alebo zavedením transvenózneho kardiostimulátora.

**Akútne zhoršenie zlyhania srdca:** intravenózne podanie diuretík, inotropných látok, vazodilatancií.

**Bronchospazmus:** podajte bronchodilatačnú liečbu, ako sú izoprenalín, betasympatomimetiká a/alebo aminofylín.

**Hypoglykémia:** podajte intravenózne glukózu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátoary, selektívne, ATC kód: C07AB07

#### Mechanizmus účinku

Bizoprolólium-fumarát je vysoko účinný selektívny blokátor  $\beta_1$ -adrenoreceptorov bez vnútornej stimulačnej a membránu stabilizujúcej aktivity. Vykazuje len veľmi nízku afinitu k  $\beta_2$ -receptorom hladkej svaloviny priedušiek a ciev rovnako ako k  $\beta_2$ -receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Pri bizoprolólium-fumaráte sa vo všeobecnosti preto neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a ovplyvnenie metabolických účinkov sprostredkovaných  $\beta_2$ -receptormi. Jeho  $\beta_1$ -selektivita siaha až za terapeutické rozmedzie dávok.

#### *Chronické zlyhanie srdca*

Do skúšania CIBIS II bolo celkovo zaradených 2 647 pacientov. Do skupiny III podľa NYHA bolo zaradených 83 % pacientov (n=2 202) a do skupiny IV podľa NYHA 17 % (n=445). Pacienti mali stabilizované symptomatické systolické zlyhanie srdca (ejekčná frakcia srdca  $\leq 35\%$  na základe echokardiogramu). Celková úmrtnosť bola znížená zo 17,3 % na 11,8 % (relatívny pokles 34 %).



Pozoroval sa pokles v náhlom úmrtí (3,6 % oproti 6,3 %, relatívny pokles 44 %) a pokles epizód zlyhania srdca vyžadujúcich hospitalizáciu (12 % oproti 17,6 %, relatívny pokles 36 %). V konečnom dôsledku sa pozorovalo výrazné zlepšenie stavu funkcií podľa NYHA klasifikácie. Na začiatku liečby a počas titrácie dávky bizoprolólium-fumarátu bola potrebná hospitalizácia v dôsledku bradykardie (0,53 %), hypotenzie (0,23 %) a akútnej dekompenzácie (4,97 %), ale ich výskyt nebol oveľa častejší než v skupine s placebom (0 %; 0,3 % a 6,74 %). V priebehu celého obdobia skúšania bol počet fatálnych cievnych mozgových príhod a tých, čo viedli k invalidite 20 v skupine s bizoprolólium-fumarátom a 15 v skupine s placebom.

Do skúšania CIBIS III bolo zaradených 1 010 pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov s miernym až stredne závažným zlyhaním srdca (CHF; skupina II alebo III podľa NYHA) a s ejekčnou frakciou ľavej komory  $\leq 35\%$ , ktorí neboli predtým liečení inhibítormi ACE, betablokátormi ani blokátormi receptorov angiotenzínu. Pacienti dostávali kombináciu bizoprolólium-fumarátu a enalaprilu počas 6 až 24 mesiacov po úvodnej 6-mesačnej liečbe, buď bizoprolólium-fumarátom, alebo enalaprilom.

Pozoroval sa trend k vyššej frekvencii zhoršenia chronického zlyhania srdca v prípade použitia bizoprolólium-fumarátu v úvodnej 6-mesačnej fáze liečby. V analýze podľa protokolu sa nedokázala „non-inferiorita“ úvodnej liečby bizoprolólium-fumarátom oproti úvodnej liečbe enalaprilom, hoci obe stratégie úvodnej liečby CHF preukázali na konci liečby podobný výskyt primárneho koncového ukazovateľa – kombinácia smrť a hospitalizácia (32,4 % pri úvodnej liečbe bizoprolólium-fumarátom oproti 33,1 % pri úvodnej liečbe enalaprilom, v populácii podľa protokolu). V štúdiu sa preukázalo, že sa bizoprolólium-fumarát môže používať u starších pacientov s miernym až stredne závažným chronickým zlyhaním srdca.

#### *Hypertenzia alebo angína pectoris*

Tak ako pri iných betablokátoroch, metóda účinku pri hypertenzii je nejasná. Je však známe, že bizoprolólium-fumarát významne znižuje plazmatickú aktivitu renínu.

Bizoprolólium-fumarát znižuje odpoveď na sympatickú aktivitu inhibíciou beta receptorov srdca. To má za následok zníženie srdcovej frekvencie a kontraktility, čím sa znižuje spotreba kyslíka v srdcovom svale.

Pri akútnom podávaní pacientom s koronárnym ochorením srdca bez chronického zlyhania srdca, bizoprolólium-fumarát znižuje srdcovú frekvenciu a vývrhový objem, čím znižuje srdcový výdaj a spotreba kyslíka. Pri chronickom podávaní sa úvodná zvýšená periférna rezistencia znižuje.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Bizoprolólium-fumarát sa takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Spolu s veľmi malým first-pass efektom v pečeni má vysokú biologickú dostupnosť približne 90 %.

### Distribúcia

Väzba bizoprolólium-fumarátu na bielkoviny v plazme je približne 30 %. Distribučný objem je približne 3,5 l/kg.

### Biotransformácia a eliminácia

Bizoprolólium-fumarát sa vylučuje z tela dvoma spôsobmi. 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Ostávajúcich 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický eliminačný polčas (10-12 hodín) zaručuje 24 hodinový účinok pri dávkovaní raz denne.

### Osobitné skupiny pacientov

Vzhľadom na to, že vylučovanie prebieha v rovnakom rozsahu obličkami a pečeňou, nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. U pacientov so stabilizovaným chronickým zlyhaním srdca a s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa farmakokinetika neštudovala.

U pacientov s chronickým zlyhaním srdca (skupina III podľa NYHA) sú plazmatické hladiny bizoprolólium-fumarátu vyššie a biologický polčas je predĺžený v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave pri dennej dávke 10 mg je  $64 \pm 21$  ng/ml a polčas je  $17 \pm 5$  hodín.

Kinetika bizoprolólium-fumarátu je lineárna a nezávislá od veku.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Podobne ako ostatné betablokátory, bol bizoprolólium-fumarát vo vysokých dávkach toxický pre matku (znížený príjem jedla a znížená telesná hmotnosť) a embryo/plod (zvýšený výskyt resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť dieťaťa, retardácia psychického vývoja), ale nebol teratogénny.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Bisoprolol Medreg 2,5 mg*

celulóza, mikrokryštalická (typ 102)

celulóza, mikrokryštalická (typ 101)

krospovidón (typ A)

stearát horečnatý

žltý oxid železitý (E172)

*Bisoprolol Medreg 5 mg*

celulóza, mikrokryštalická (typ 102)

celulóza, mikrokryštalická (typ 101)

krospovidón (typ A)

stearát horečnatý

*Bisoprolol Medreg 10 mg*

celulóza, mikrokryštalická (typ 102)

celulóza, mikrokryštalická (typ 101)

krospovidón (typ A)

stearát horečnatý

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový blister s OPA/ALU/PVC fóliou a ALU fóliou, papierová škatuľka a písomná informácia.  
Veľkosti balenia: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Bisoprolol Medreg 2,5 mg:	41/0198/18-S
Bisoprolol Medreg 5 mg:	41/0199/18-S
Bisoprolol Medreg 10 mg:	41/0200/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. júna 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. septembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023