

sp.zn.: sukls251695/2012, sukls251696/2012
a sp.zn.: sukls48133/2015

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bisogamma 5
Bisogamma 10
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Bisogamma 5: Jedna potahovaná tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg.

Bisogamma 10: Jedna potahovaná tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Bisogamma 5: kulaté, bikonvexní, světle žluté potahované tablety s půlicí rýhou („snap“) na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Bisogamma 10: kulaté, bikonvexní, béžově-hnědé potahované tablety s půlicí rýhou („snap“) na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esenciální hypertenze

Poruchy koronární cirkulace (angina pectoris)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Převážně by se měla léčba provádět v souladu se schématem postupného zvyšování dávek, začínající nízkou dávkou, která se postupně pomalu zvyšuje. Dávkování se musí určit individuálně, v závislosti na tepové frekvenci a terapeutickém úspěchu.

Esenciální hypertenze

Doporučená dávka je jedenkrát denně 5 mg bisoprolol-fumarátu (odpovídá jedné potahované tabletě Bisogamma 5 anebo 1/2 potahované tabletě Bisogamma 10).

Doplňující informace k přípravku Bisogamma 5

Při mírné hypertenzi (WHO stupeň I, diastolický tlak menší než 105 mmHg) léčba s dávkou 2,5 mg bisoprolol-fumarátu jedenkrát denně je dostačující (odpovídá 1/2 potahované tablety Bisogamma 5). Pokud je to potřeba, dávkování se může zvýšit na 10 mg bisoprolol fumarátu denně (odpovídá dvěma potahovaným tabletám Bisogamma 5 nebo jedné potahované tabletě Bisogamma 10). Maximální doporučená dávka je 20 mg denně.

Poruchy koronární cirkulace (angina pectoris)

Doporučená dávka je jedenkrát denně 5 mg bisoprolol-fumarátu (odpovídá jedné potahované tabletě Bisogamma 5 nebo 1/2 potahované tabletě Bisogamma 10).

Pokud je potřeba, dávkování se může zvýšit na 10 mg bisoprolol-fumarátu jedenkrát denně (odpovídá dvěma potahovaným tabletám Bisogamma 5 nebo jedné potahované tabletě Bisogamma 10). Další zvýšení dávkování je možné jen ve výjimečných případech.

Maximální doporučená dávka je 20 mg denně.

Porucha funkce ledvin nebo jater.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater anebo poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí být překročena denní dávka 10 mg bisoprolol fumarátu.

Pediatrická populace

Přípravek Bisogamma nesmějí užívat děti, jelikož s léčbou této věkové skupiny nejsou žádné zkušenosti.

Způsob podání

Doporučuje se tablety užívat ráno, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Délka léčby není časově omezená a závisí na typu a závažnosti onemocnění.

Zejména u pacientů s anginou pectoris se léčba s Bisogammou nesmí náhle ukončit, ale dávkování se musí postupně snižovat (během 7 - 10 dní), protože náhlé přerušení léčby může vyvolat prudké zhoršení zdravotního stavu pacienta.

4.3 Kontraindikace

Bisogamma se nesmí užívat při těchto stavech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní srdeční selhání nebo dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii
- kardiogenní šok
- AV blok druhého nebo třetího stupně
- sick sinus syndrom (syndrom "chorého" sinusu)
- sinoatriální blok
- bradykardie (před léčbou je tepová frekvence nižší než 50 tepů/minutu)
- hypotenze (systolická hodnota nižší než 90 mmHg)
- metabolická acidóza
- těžká bronchiální hyperreaktivita (např. obstrukční choroba plic, astma bronchiale)
- pozdním stádium poruchy periferní cirkulace nebo těžká forma Raynaudova syndromu
- neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Zvýšený lékařský dohled je potřebný zejména při těchto stavech:

- diabetes mellitus s velkými výkyvy hodnot krevního cukru. Příznaky hypoglykémie mohou být maskovány,
- dlouhodobé hladovění,
- probíhající desenzibilizační terapie. Podobně jako jiné beta-blokátory, může bisoprolol zvyšovat citlivost k alergenům jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. Podání epinefrinu nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek,
- AV blok prvního stupně,
- Prinzmetalova angina,
- okluzivní onemocnění periferních arterií (zhoršení obtíží se může objevit zvláště na začátku léčby).

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je potřebná zvýšená pozornost při dávkování (viz bod 4.2).

Pacientům se zjištěnou psoriázou v osobní anebo rodinné anamnéze se beta-blokátory (např. bisoprolol) mohou předepsat jen po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Při léčbě bisoprololem mohou být maskovány příznaky tyreotoxikózy.

U pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokádě alfa-adrenergických receptorů.

U pacientů podstupujících výkon v celkové anestézii musí být anesteziolog informován o beta-blokádě. Pokud je nutné beta-blokátor před anestézií vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestézií.

V případě bronchiálního astmatu nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest, které může způsobit symptomy, je doporučeno souběžně podávat bronchodilatační terapii. Ojedinele se u pacientů s astmatem může zvýšit rezistence dýchacích cest, proto může být potřeba zvýšit dávku beta₂-stimulancií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučované kombinace

Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu: Negativní vliv na kontraktilitu a na AV převod. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených beta-blokátory může způsobit těžkou hypotenzi a AV blok.

Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin, methyldopa, moxonodin, rilmenidin): Současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiku (snížení tepové frekvence a srdečního výdeje, vazodilatace). Náhlé vysazení, zvláště před ukončením léčby beta-blokátory, může zvýšit riziko „rebound“ hypertenze.

Kombinace, které je třeba použít s opatrností

Antiarytmika třídy I: Účinek na dobu AV převodu může být potencován a negativní inotropní účinek může být zvýšen.

Antagonisté kalcia typu dihydropyridinu (např. felodipin a amlodipin): Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komor jako pumpy u pacientů se srdečním selháním.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): Účinek na dobu AV převodu může být potencován.

Parasympatomimetika: Současné užití může prodloužit dobu AV převodu a zvýšit riziko bradykardie.

Topické beta-blokátory (např. oční kapky pro léčení glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky.

Insulin a perorální antidiabetika: Zesílení hypoglykemického účinku. Blokáda beta- adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.

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

Digitalisové glykosidy: Snížení tepové frekvence, prodloužení doby AV převodu.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID): NSAID mohou snížit hypotenzivní účinek bisoprololu.

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): při kombinaci s bisoprololem může dojít ke snížení účinku obou látek.

Sympatomimetika, která aktivují jak beta tak alfa-adrenoreceptory (např. noradrenalin, adrenalin): Kombinace s bisoprololem může vést ke zvýšení krevního tlaku. Tyto interakce jsou pravděpodobnější u neselektivních beta-blokátorů.

Současné použití s antihypertenzivy a rovněž s jinými léčivými přípravky, které snižují krevní tlak (např. s tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny), může zvýšit riziko hypotenze.

Kombinace, které je třeba zvážit

Meflochin: Zvýšené riziko bradykardie.

Inhibitory monoaminoxidázy se kvůli možnému výraznému zvýšení krevního tlaku nesmějí užívat současně s přípravkem Bisogamma (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol se nemá v těhotenství užívat, pokud to není nezbytně nutné. Jestliže se terapie bisoprololem považuje za nutnou, je třeba monitorovat uteroplacentální krevní průtok a růst plodu. 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 tří dnů.

Kojení

Není známo, zda se bisoprolol vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se kojení v průběhu léčby bisoprololem nedoporučuje. Pokud je to nutné, dítě musí být odstaveno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba přípravkem Bisogamma si vyžaduje pravidelné lékařské kontroly.

Reakční schopnosti se mohou individuálně změnit až do takové míry, že se výrazně omezí schopnost řídit nebo obsluhovat stroje anebo práce na rizikovém pracovišti. Tato změna nastává zejména na začátku léčby, při zvyšování dávky, při změně léčiv a také po požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Při hodnocení nežádoucích účinků je jejich frekvence definována následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$)

Velmi vzácné ($<1/10,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy metabolismu a výživy

Latentní diabetes mellitus se změnil na klinicky výrazný, anebo se přítomný diabetes zhorší.

Při léčbě s přípravkem Bisogamma, může dlouhodobé hladovění anebo intenzivní fyzická zátěž způsobit hypoglykémii. První příznaky hypoglykémie (zvláště tachykardie a tremor) mohou být skryté.

Méně časté: zvýšená sérová hladina lipidů (cholesterol, triacylglyceroly).

Léčba s přípravkem Bisogamma může u pacientů s hypertyreozou skrýt klinické příznaky tyreotoxikózy (ventrikulární tachykardie, tremor).

Vyšetření

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

Srdeční poruchy

Méně časté: Poruchy AV převodu, zhoršení stávajícího srdečního selhání, bradykardie.

Poruchy nervového systému

Časté: závratě*, bolest hlavy*.

Vzácné: synkopa.

Poruchy oka

Vzácné: snížená tvorba slz (nutno vzít v úvahu u pacientů s kontaktními čočkami).

Velmi vzácné: Konjunktivitida.

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: Poruchy sluchu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem anebo s obstrukční plicní nemocí v anamnéze.

Vzácné: Alergická rinitida.

Gastrointestinální poruchy

Časté: Gastrointestinální potíže jako jsou nauzea, zvracení, průjem, zácpa.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: Reakce z přecitlivělosti, jako je svědění, zčervenání, vyrážka.

Velmi vzácné: Beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit lupénku anebo vyvolat vznik lupénce podobné vyrážky, alopecie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: svalová slabost, svalové křeče.

Cévní poruchy

Časté: Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze.

Celkové a reakce v místě aplikace

Časté: Únava*.

Méně časté: Astenie.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Hepatitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: poruchy potence.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Poruchy spánku, deprese.

Vzácné: Noční můry, halucinace.

*Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1–2 týdnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování:

V závislosti na stupni předávkování, celkový klinický obraz předávkování je charakterizovaný výskytem kardiovaskulárních změn a CNS příznaky. Výsledkem předávkování je hypotenze, bradykardie až zástava srdce, srdeční nedostatečnost a kardiovaskulární šok. Dále se mohou

vyskytnout obtíže s dýcháním, bronchospasmus, zvracení, poruchy vědomí a někdy generalizované záchvaty.

Léčba předávkování

Pokud se vyskytnou příznaky předávkování, anebo když srdeční frekvence a/nebo tlak krve prudce klesá, léčba s přípravkem Bisogamma se musí okamžitě přerušit.

Pokud se lék užíval krátkou dobu před vznikem příznaků předávkování, je potřeba udělat primární eliminaci toxinu (zvracení, výplach žaludku) anebo opatření vedoucí ke snížení resorbce (aktivní černé uhlí, podání laxativ), aby se snížila systémová resorbce přípravku Bisogamma .

Při stavech vyžadujících sledování na ARO je potřebné pozorné monitorování vitálních funkcí, metabolismu tekutin a elektrolytů, acidobazické rovnováhy, hladiny cukru v krvi a také látek vylučovaných v moči, uvedené údaje musí být opakovaně kontrolovány a v případě potřeby se musí provést jejich úprava. V případě potřeby je indikována umělá ventilace plic.

Antidota:

Atropin: 0,5 - 2,0 mg se podává intravenózně jako bolusová injekce

Glukagon: Počáteční dávka 1 - 10 mg se podává intravenózně, potom 2 - 2,5 mg/hod v intravenózní infúzi.

Sympatikomimetika, v závislosti na tělesné hmotnosti a požadovaném účinku: dopamin, dobutamin, isoprenalin, orciprenalin a adrenalin.

V případě bradykardie rezistentní na léčbu dočasná aplikace pacemakera (kardiostimulátoru).

V případě bronchospazmu se podávají aerosoly beta 2-sympatikomimetik (při nedostatečném účinku i intravenózní cestou) anebo aminofylin i.v.

Při generalizovaných konvulzivních záchvatech se pomalu podává intravenózně diazepam.

Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Beta-blokátory selektivní

ATC kód: C07AB07

V závislosti na poměru lipofility/hydrofility je bisoprolol beta-blokátor se středním účinkem. Bisoprolol má výraznou selektivitu pro beta 1 adrenergní receptory (kardioselektivita) bez vnitřní sympatikomimetické aktivity (ISA) a bez klinicky relevantní membrány stabilizující účinek (MSA).

V závislosti na tonu sympatického systému, snižuje substance frekvenci a sílu kontrakcí srdce, rychlost AV převodu a plazmatickou aktivitu reninu. Inhibicí beta 2 receptorů může bisoprolol vyvolat lehké zvýšení tonu hladkých svalů.

Jelikož je poločas plazmatické eliminace přibližně 10 – 12 hodin, účinek bisoprololu přetrvává 24 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bisoprolol je z GIT absorbován ve více než 90%. Úroveň absorpce nezávisí na konzumaci potravy. Po first pass efektem je inaktivováno maximálně 10% dávky.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 30%. Proto se neočekávají interakce s léčivými, které se vážou na plazmatické bílkoviny. Farmakokinetické vlastnosti bisoprololu se nemění při patofyziologických změnách plazmatických bílkovin, např. při zvýšení kyselých alfa-1-glykoproteinů.

Jelikož je bisoprolol jen středně lipofilní substance má pouze střední distribuční objem s nízkou hladinou vazby na plazmatické proteiny. Přesné určení po i.v. aplikaci prokázalo ($x \pm$ SEM) 226 \pm 11.1.

Bisoprolol se eliminuje z krevní plazmy dvěma cestami, které jsou ekvivalentně účinné (50% celkového množství se metabolizuje na inaktivní metabolity v játrech, 50% se vylučuje ledvinami v nezměněné podobě).

Proto u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater anebo poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování bisoprololu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater anebo ledvin nesmí být denní dávka vyšší než 10 mg bisoprolol-fumarátu.

Maximální plazmatické koncentrace se dosáhne za 1 - 3 hodiny po podání.

Plazmatický eliminační poločas je 10-12 hod.

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo po 1- 3 hodinách po podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

Viz bod 4.9.

b) Chronická toxicita

Studie na potkanech a psech s léčbou trvající až 12 měsíců neprokázaly specifickou toxicitu k nějakému orgánu. Při perorálním podání dávky betablokátorů mnohonásobně vyšší než je dávka terapeutická se specifické nálezy projeví jako přemrštěné farmakodynamické účinky, které jsou reverzibilní.

c) Mutagenní kancerogenní potenciál

Studie in vitro i in vivo neprokázaly žádný mutagenní potenciál. Studie kancerogenity u myši a potkanů byly negativní.

d) Reprodukční toxicita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný teratogenní účinek bisoprolol fumarátu. Při dávkách mezi 6 – 10 mg/kg/den u králíků a nad 40 mg/kg/den u potkanů se projeví embryoletní účinky. Fertilita, průběh gravidity a postnatální vývoj potomků byly u potkanů buď neporušeny vůbec, nebo pouze ve vysokých dávkách způsobujících mateřskou toxicitu

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bisogamma 5:

Jádro tablety: krosповidon, předbobtnalý kukřičný škrob, mikrokrystalická celulosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát,

Potahová vrstva: makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), mastek, žlutý oxid železitý (E172), hypromelosa

Bisogamma 10:

Jádro tablety: krosповidon, předbobtnalý kukuřičný škrob mikrokrystalická celulosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát,

Potahová vrstva: makrogol 6000, polysorbát 20, oxid titaničitý (E171), uhličitan vápenatý (E170), mastek, žlutý oxid železitý (E172), hypromelosa 2506/5, hypromelosa 2506/50.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Bisogamma 5: 2 roky

Bisogamma 10: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný blistr PVC/PVDC/Al, krabička.

Velikost balení: 30, 50, 100 potahovaných tablet

Klinické balení po 300 potahovaných tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Bisogamma 5: 77/241/03-C

Bisogamma 10: 77/242/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.7.2007

Datum posledního prodloužení registrace: 10.6.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

10.6.2015