

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Biso 2,5 mg

Biso 5 mg

Biso 10 mg

tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Biso 2,5 mg:

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 2,5 mg.

Biso 5 mg:

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg.

Biso 10 mg:

Jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

tableta

Biso 2,5 mg: žluté, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 7 mm.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

Biso 5 mg: bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 7 mm.

Biso 10 mg: tmavě růžové, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 7 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Ischemická choroba srdeční (angina pectoris)

Stabilizované chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy (další informace viz bod 5.1)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba hypertenze a anginy pectoris

Dospělí

Dávka by měla být upravena individuálně.

Zahajovací dávka je 5 mg denně. Obvyklá dávka je 10 mg denně. Maximální doporučená dávka je 20 mg denně.

Léčba bisoprololem je obvykle dlouhodobá. Léčba nesmí být náhle ukončena, protože to může vést k přechodnému zhoršení onemocnění. Je doporučeno pozvolné snižování dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin mírného až středně závažného stupně není normálně nutná žádná úprava dávkování.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) a u pacientů se závažnými poruchami funkce jater nemá denní dávka překročit 10 mg.

Zkušenosti s použitím bisoprololu u pacientů podstupujících dialýzu jsou omezené; neexistují však důkazy svědčící pro potřebu změny dávkování.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Děti

S použitím u dětí nejsou k dispozici žádné zkušenosti a použití bisoprololu není tudíž u dětí doporučeno.

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání

Dospělí

Standardní léčba chronického srdečního selhání zahrnuje ACE inhibitor (nebo blokátor receptoru pro angiotenzin v případě nesnášenlivosti ACE inhibitoru), beta-blokátor, diuretika a v případě potřeby srdeční glykosidy. Pacienti by měli být při zahájení léčby bisoprololem stabilní (bez akutního srdečního selhání).

Je doporučeno, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s léčbou chronického srdečního selhání.

Titrační fáze

Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání bisoprololem vyžaduje titrační fázi.

Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků:

- 1,25 mg denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 2,5 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 3,75 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 7,5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na
- 10 mg denně jako udržovací dávku.

Maximální doporučená dávka je 10 mg denně.

Během titrační fáze a následně se může objevit přechodné zhoršení srdečního selhání, hypotenze nebo bradykardie.

Doporučuje se pečlivé monitorování životních funkcí (srdeční frekvence, krevní tlak). Příznaky se mohou objevit již během prvního dne po zahájení léčby.

Úprava léčby

Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování.

V případě přechodného zhoršení srdečního selhání, hypotenze nebo bradykardie je doporučeno přehodnocení dávkování současné léčby. Může být také nutné dočasně snížit dávku bisoprololu nebo zvážit jeho vysazení.

Znovuzahájení a/nebo titrace dávky bisoprololu by měly být zváženy vždy po stabilizaci pacienta.

Pokud je zvažováno vysazení léčby, je doporučeno snižovat dávku postupně, protože náhlé vysazení může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Nejsou dostupné informace o farmakokinetice bisoprololu u pacientů s chronickým srdečním selháním a poruchou funkce jater nebo ledvin. Zvyšování dávky u těchto pacientů by mělo být tedy prováděno se zvláštní opatrností.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování.

Děti

Není zkušenost s podáváním bisoprololu u dětí, proto není doporučeno podávat přípravek dětem.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety bisoprololu se užívají ráno, mohou se užívat zároveň s jídlem a zapíjejí se tekutinou. Tablety se nekoušou, ani nežvýkají.

4.3 Kontraindikace

Bisoprolol je kontraindikovaný u následujících stavů:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku 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 (bez pacemakeru)
- syndrom chorého sinu
- sinoatriální blok
- symptomatická bradykardie
- symptomatická hypotenze
- těžké bronchiální astma nebo těžká chronická obstrukční plicní nemoc
- pozdní stádia periferního okluzivního onemocnění tepen nebo u těžké formy Raynaudova syndromu
- neléčený feochromocytom (viz bod 4.4)
- metabolická acidóza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby bisoprololem vyžaduje pravidelné monitorování. Přesné dávkování a způsob podání viz bod 4.2.

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).

Bisoprolol musí být používán s opatrností u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris a souvisejícím srdečním onemocněním.

Neexistují terapeutické zkušenosti s léčbou bisoprololem u pacientů se srdečním selháním při následujících stavech:

- insulínependentní diabetes mellitus (typ I)
- závažná porucha funkce ledvin
- závažná porucha funkce jater
- restriktivní kardiomyopatie
- vrozená srdeční vada
- hemodynamicky významná organická vada chlopní
- infarkt myokardu během posledních 3 měsíců.

Bisoprolol musí být podáván s opatrností u následujících stavů:

- tendence k bronchospasmu (bronchiální astma, obstrukční choroba bronchopulmonální)
- diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení)
- přísná redukční dieta
- 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).

Pacienti s lupénkou nebo s anamnézou lupénky by měli být léčeni beta-blokátory (např. bisoprololem) 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 celkovou anestézii snižují beta-blokátory výskyt arytmií a myokardiální ischemii během indukce a intubace a pooperační fáze. V současné době se doporučuje pokračovat v udržování beta-blokády v průběhu operace. Anesteziolog musí být informován o beta-blokádě z důvodu možnosti interakcí s jinými léky, kdy by mohly vzniknout bradyarytmie, zeslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní kompenzace krevních ztrát. Pokud je vysazení beta-blokátorů považováno za nutné před operací, mělo by to být provedeno postupně a mělo by být dokončeno 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

- Antiarytmika třídy I (např. disopyramid, chinidin, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Účinek na dobu AV převodu může být potencován a negativní inotropní účinek může být zvýšen.

- 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

Platí pouze pro hypertenzi nebo anginu pectoris:

- Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snížit účinek obou látek.

Platí pro všechny indikace:

- Antagonisté kalcia typu dihydropyridinu (např. nifedipin, 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.
- Topické beta-blokátory (např. oční kapky pro léčení glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky.
- Parasympatomimetika: Současné užití může prodloužit dobu AV převodu a zvýšit riziko bradykardie.
- 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.
- Sympatomimetika, která aktivují jak beta tak alfa-adrenoreceptory (např. noradrenalin, adrenalin): Kombinace s bisoprololem může demaskovat vazokonstriční účinky těchto látek, zprostředkované alfa-adrenoreceptory, a vyvolat zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. 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 vyžadující pozornost

- Meflochin: Zvýšené riziko bradykardie.
- Inhibitory monoaminoxidázy (s výjimkou inhibitorů MAO-B): Zvýšený hypotenzní účinek beta-blokátorů, ale také zvýšené riziko hypertenzní krize.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou negativně ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně beta-blokátory snižují perfúzi placenty, což bývá spojováno s retardací růstu, intrauterinním úmrtím, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie a bradykardie) se mohou objevit u plodu nebo novorozence. Jestliže je léčba beta-blokátory nutná, upřednostňuje se léčba selektivními blokátory beta₁-adrenoreceptorů.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda se bisoprolol vylučuje do mateřského mléka u lidí nebo o bezpečnosti expozice bisoprololu u dětí. Proto se kojení v průběhu léčby bisoprololem nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ve studii s pacienty s ischemickou chorobou srdeční neovlivnil bisoprolol schopnost řídit motorové vozidlo. Avšak vzhledem k individuálním odchylkám v reakci na přípravek může být schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje ovlivněna. To je třeba zvážit zvláště při zahájení léčby a při změně dávkování a rovněž v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro charakteristiku frekvence výskytu nežádoucích účinků platí tato terminologie:

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 ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Vyšetření:

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

Srdeční poruchy:

Velmi časté: Bradykardie

Časté: Zhoršení stávajícího srdečního selhání

Méně časté: Poruchy AV převodu

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě*, bolesti 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 je nevolnost, 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 a křeče

Cévní poruchy:

Časté: Pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách

Méně časté: Hypotenze

Celkové a reakce v místě aplikace:

Časté: Asthenie (u pacientů s chronickým srdečním selháním), únava

Méně časté: Asthenie (u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris)

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.

* *Platí pouze pro hypertenzi nebo anginu pectoris:* Tyto příznaky se vyskytují zvláště na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1–2 týdnů.

4.9 Předávkování

Nejčastější příznaky, které je možné očekávat po předávkování beta-blokátory, jsou bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Zatím nejsou zkušenosti s předávkováním bisoprololem u pacientů s chronickým srdečním selháním. Bylo zaznamenáno jen několik případů předávkování bisoprololem (maximální dávka 2000 mg) u pacientů s hypertenzí a/nebo ischemickou chorobou srdeční projevující se bradykardií a/nebo hypotenzí. U všech těchto pacientů došlo k úpravě stavu.

Existuje široká interindividuální variabilita citlivosti na jednorázově podanou vysokou dávku bisoprololu, a pacienti se srdečním selháváním jsou pravděpodobně velmi citliví. V případě předávkování je obecně potřeba léčbu bisoprololem přerušit a zahájit podpůrnou a symptomatickou léčbu. Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný.

Na základě očekávaných farmakologických účinků a doporučení pro jiné beta-blokátory jsou v případě klinických známek předávkování doporučeny následující postupy:

- Bradykardie: Podat intravenózně atropin. Jestliže odpověď není dostatečná, je možné opatrně podat isoprenalin nebo jinou látku s pozitivně chronotropními vlastnostmi. Za určitých podmínek může být nutné zavést transvenózně pacemaker.
- Hypotenze: Je třeba podat i.v. tekutiny a vazopresorické látky. Vhodný může být intravenózně podaný glukagon.
- AV-blok (druhého a třetího stupně): Pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit infuzí isoprenalinu anebo transvenózním zavedením srdečního pacemakeru.
- 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-blokátor, selektivní, ATC kód: C07AB07

Bisoprolol je vysoce selektivní blokátor beta1-adrenergických receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a membrány stabilizujícího efektu (MSA). Afinita k beta2-receptorům hladké svaloviny bronchů a cév a beta2-receptorům ovlivňujícím metabolickou regulaci je nízká. Proto se obecně neočekává, že by bisoprolol ovlivnil rezistenci dýchacích cest anebo metabolické účinky zprostředkované beta2-receptory. Jeho beta1-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování.

Chronické srdeční selhání

Celkem 2647 pacientů bylo zařazeno do studie CIBIS II. 83 % (N = 2202) mělo srdeční selhání třídy NYHA III a 17 % (N = 445) třídy NYHA IV. Všichni měli stabilizované chronické 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 snížení počtu episod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci (12 % oproti 17,6 %, relativní snížení o 36 %). Bylo též zjištěno významné zlepšení funkčního stavu podle klasifikace NYHA. V průběhu zahájení léčby a během titrační fáze 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 %). Počet cévních mozkových příhod fatálních nebo s trvalými následky během celkové doby studie byl 20 ve skupině léčených bisoprololem a 15 ve skupině s placebem.

Studie CIBIS III sledovala 1010 pacientů ve věku ≥ 65 let s mírným až středně těžkým chronickým srdečním selháním (NYHA třídy II nebo III) a s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 %, kteří dosud nebyli léčeni ACE inhibitory, beta-blokátory ani blokátory angiotensinového receptoru. Pacienti byli léčeni kombinací bisoprololu a enalaprilu po dobu 6–24 měsíců po předchozí úvodní šestiměsíční léčbě bisoprololem nebo enalapilem.

Byl zaznamenán trend směrem k vyššímu výskytu zhoršení srdečního selhání, když byl bisoprolol podáván jako úvodní šestiměsíční léčba. V analýze „per protocol“ nebyly prokázány horší výsledky, když bisoprolol byl použit jako první, oproti výsledkům, kdy jako první byl použit enalapril, obě strategie zahájení léčby chronického srdečního selhávání vykazaly podobnou frekvenci primárního kombinovaného kritického bodu hodnocení, úmrtí a hospitalizace, ke konci studie (32,4 % ve skupině s bisoprololem oproti 33,1 % ve skupině s enalapilem jako prvním léčivem, v populaci „per protocol“). Studie ukázala, že bisoprolol se může použít také u starších pacientů s mírným až středním stupněm chronického srdečního selhávání.

Hypertenze nebo angina pectoris

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

Bisoprolol snižuje odpověď na sympatoadrenální aktivitu prostřednictvím blokády srdečních beta-receptorů. To vyvolává snížení srdeční frekvence a kontraktility, čímž se sníží nároky srdečního svalu na přívod kyslíku, což je požadovaný účinek u anginy pectoris (ischemické choroby srdeční).

Při akutním podání pacientům s ischemickou chorobou srdeční bez chronického srdečního selhání bisoprolol snižuje tepovou frekvenci a tepový objem, a tím i minutový srdeční objem a spotřebu kyslíku. Při dlouhodobém podávání se snižuje počáteční zvýšená periferní rezistence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bisoprolol se téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Má velmi malý first-pass efekt v játrech (asi 10 %), jeho absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 90 %.

Distribuce

Vazba bisoprololu na plazmatické bílkoviny je přibližně 30 %. Distribuční objem je 3,5 l/kg.

Celková clearance je přibližně 15 l/h. Biologický poločas (10–12 hodin) umožňuje 24hodinový účinek bisoprololu při dávkování 1krát denně.

Metabolismus a eliminace

Bisoprolol 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 nezměněné formě.

Protože je bisoprolol eliminován ledvinami a játry ve stejném poměru, není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

U pacientů s chronickým srdečním selháváním (NYHA třída III) jsou plazmatické hladiny bisoprololu vyšší a poločas delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Maximální koncentrace v plazmě za rovnovážného stavu je 64 ± 21 ng/ml při každodenní dávce 10 mg a poločas je 17 ± 5 hodin.

Bisoprolol má lineární, na věku nezávislou kinetiku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích reprodukční toxicity neměl bisoprolol žádný vliv na fertilitu nebo reprodukci. Podobně jako ostatní beta-blokátory i bisoprolol měl ve vysokých dávkách toxické účinky na matku (vyvolal snížení příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti) a na embryo/plod (zvýšená incidence resorpce, snížená tělesná hmotnost potomstva, zpomalený fyzický vývoj), nebyl však teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

Biso 2,5 mg:

Žlutý oxid železitý (E172)

Biso 10 mg:

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Biso 2,5 mg: 4 roky

Biso 5 mg: 3 roky

Biso 10 mg: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC / Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 60, 100, 500 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČÍ ČÍSLO(A)

Biso 2,5 mg: 41/559/12-C

Biso 5 mg: 41/560/12-C

Biso 10 mg: 41/561/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.9.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.9.2012