

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bisogamma[®] 5 mg film-coated tablets

Бизогамма[®] 5 mg филмирани таблетки

Bisogamma[®] 10 mg film-coated tablets

Бизогамма[®] 10 mg филмирани таблетки

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-1545, 07.02.08

Одобрено: 11 / 15.01.08

INN: Bisoprolol hemifumarate

Активно вещество: бизопрололов хемифумарат 5 mg и 10 mg.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За **Bisogamma[®] 5** : 1 филмирана таблетка с делителна черта съдържа 5 mg бизопрололов хемифумарат.

За **Bisogamma[®] 10** : 1 филмирана таблетка с делителна черта съдържа 10 mg бизопрололов хемифумарат.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- есенциална хипертония
- исхемична (коронарна) болест на сърцето (Angina pectoris)

4.2. Дозировка и начин на употреба

Принципно лечението трябва да започне постепенно с ниски дози, които бавно да се увеличават. Във всеки случай дозирането трябва да става индивидуално, да се определи в зависимост от честотата на пулса и успеха на лечението.

Есенциална хипертония

Препоръчителната доза е 5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно (еквивалентна на 1 филмтаблетка Bisogamma[®] 5, респ. ½ филмтаблетка Bisogamma[®] 10).

Допълнителна информация за Bisogamma[®] 5:

При хипертония I-ва степен (ESC GUIDELINE 2007; систолно налягане 140-159 mm Hg и/или диастолно налягане 90-99 mm Hg) може да е достатъчно лечение с 2,5 mg бизопрололов фумарат (което се равнява на ½ филмтаблетка Bisogamma[®] 5).

При нужда дозата може да се повиши на 10 mg бизопрололов фумарат дневно (еквивалентно на 2 филмтаблетки Bisogamma[®] 5, респ. 1 филмтаблетка Bisogamma[®] 10). По-нататъшно увеличение на дозата е уместно само в извънредни случаи.



Исхемична (коронарна) болест на сърцето (Angina pectoris)

Препоръчителната доза е 5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно (еквивалентна на 1 филмтаблетка Bisogamma®5, респ. ½ филмтаблетка Bisogamma®10).

При нужда дозата може да се повиши на 10 mg бизопрололов фумарат дневно (еквивалентно на 2 филмтаблетки Bisogamma®5, респ. 1 филмтаблетка Bisogamma®10). По-нататъшно увеличение на дозата е уместно само в извънредни случаи

Дозирание при чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

При пациенти с леки или средностепенни смущения във функцията на черния дроб и бъбреците не е необходима промяна в дозирането. Но при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, дневната доза не трябва да надвишава 10 mg бизопрололов фумарат.

Пациенти в напреднала възраст

По принцип не се изисква адаптиране на дозата.

Деца

Bisogamma® не трябва да се приема от деца, тъй като липсва терапевтичен опит в тази възрастова група.

Начин и продължителност на употреба

Филмираните таблетки трябва да се приемат по-възможност сутрин на гладно или със закуската, с достатъчно течности, без да се дъвчат.

Продължителността на употреба не е ограничена във времето. Тя се определя от вида и тежестта на заболяването.

Лечението с Bisogamma® не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (за 7-10 дни) особено при пациенти с Angina pectoris, тъй като едно рязко спиране на лекарствения продукт може да доведе до остро влошаване състоянието на пациента.

4.3. Противопоказания

Bisogamma® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към бизопрололов хемифумарат или някое от помощните вещества;
- свръхчувствителност към бета-блокери;
- манифестна сърдечна недостатъчност;
- шок;
- AV-блок II^{ра} или III^{та} степен;
- синдром на болния синусов възел (sick sinus syndrome);
- синоатриален блок;
- брадикардия (пулс в покой по-бавен от 50 удара в минута преди започване на лечението);
- хипотония (сistolно налягане по-малко от 90 mmHg);
- метаболитна ацидоза;
- бронхиална хиперреактивност (напр. при обструктивни заболявания на дихателните пътища, бронхиална астма);
- късни стадии на нарушения в периферното кръвообращение и синдром на Рейно;
- едновременно приемане на MAO-инхибитори (изключение-MAO-B инхибитори);
- нелекуван феохромоцитом;
- деца (няма терапевтичен опит).



Особено стриктно лекарско наблюдение е необходимо при:

- AV- блок I^{ва} степен;
- манифестен или латентен захарен диабет (възможни са тежки хипогликемични състояния, хипогликемичните симптоми могат да бъдат маскирани; необходим е редовен контрол на кръвната захар);
- по-продължителна строга диета (или гладуване) и тежки физически натоварвания (възможни са тежки хипогликемични състояния);
- пациенти с феохромоцитом (Visogamma[®] може да бъде прилагана само след предварителна блокада с алфа-рецепторни блокери);
- Ангина на Принцметал.

При увреждания във функцията на черния дроб и бъбреците трябва да се съблюдава упътването за дозиране (раздел “Дозировка и начин на приложение”).

При пациенти с псориазис в личната и фамилна анамнеза назначаването на бета-блокери (напр. Visogamma[®]) трябва да стане след внимателно преценяване на ползата и риска от прилагането на лекарствения продукт.

Бета-блокерите могат да повишат чувствителността към алергени и да доведат до тежка анафилактична реакция. Затова е необходимо строго уточняване на индикациите при пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност в анамнезата, както и при пациенти, при които се провежда десинсбилизираща терапия (внимание: силна анафилактична реакция). Лечение с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е противопоказано за пациенти, които се лекуват с Visogamma[®] (изключение: в интензивната медицина).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Пациенти с исхемична (коронарна) болест на сърцето не трябва да прекъсват лечението самостоятелно поради опасност от влошаване на състоянието им – вентрикуларна аритмия, задълбочаване на стенокардията, миокарден инфаркт.

При пациенти с периферни съдови заболявания Visogamma[®] може да доведе до утежняване симптомите на артериална инсуфициенция.

В случай, че Visogamma[®] се приложи периперативно, трябва да се вземе под внимание приложението на инхалаторни анестетици с депресивно действие върху миокарда, като: етер, циклопропан и трихлоретилен.

Употребата на лекарственият продукт може да маскира клиничните белези на хипертиреозидизъм – например тахикардията. Рязкото спиране на приема може да се последва от екзацербация на симптомите на хипертиреозидизъм, или да предизвика остра тиреотоксична криза.

При пациенти с бронхиална астма или друго хронично обструктивно белодробно заболяване трябва да се прилага едновременно бронходилатираща терапия. Понякога при пациенти с



астма може да се повиши резистентността на дихателните пътища, затова може да се наложи повишение в дозата на бета-2-симпатикомиметичните лекарствени продукти.

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност трябва да започне със специална титрационна фаза.

По причина на депресивното действие върху миокарда, при някои пациенти след продължително лечение може да се прояви сърдечна недостатъчност. При първите белези и симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да се спре приемът на лекарственият продукт.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Трябва да се имат предвид следните взаимодействия между Bisogamma® и други лекарствени продукти:

Понижението на високото артериално налягане под действие на Bisogamma® може да бъде усилено от други лекарствени продукти, които също понижават кръвното налягане (напр. АСЕ-инхибитори), от диуретици, вазодилататори, барбитурати, фенотиазиди и трициклични антидепресанти.

При едновременна употреба на Bisogamma® и калциеви антагонисти от групата на нифедипина може да се стигне до силно понижаване на артериалното налягане, а в отделни случаи и до сърдечна недостатъчност.

При едновременно прилагане на Bisogamma® и калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема, или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е необходимо внимателно наблюдение на пациента, тъй като може да се стигне до хипотензия, брадикардия или други ритъмни нарушения на сърцето и /или сърдечна недостатъчност.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е противопоказано за пациенти, които се лекуват с Bisogamma® (изключение: в интензивната медицина, виж раздел "Противопоказания").

Кардиодепресивните ефекти на Bisogamma® и на лекарствени продукти с антиаритмично действие могат да се насложат (могат да потенцират действието си).

При едновременна употреба на Bisogamma® и резерпин, алфа-метилдопа, гуанфацин, клонидин или сърдечни дигиталисови гликозиди може да се стигне до силно забавяне на сърдечната честота, респ. до забавяне проводимостта в сърцето.

След рязко спиране приема на клонидин и при едновременно приемане на Bisogamma® артериалното налягане може силно да се повиши. Клонидинът може да се спре, няколко дни след като е завършило лечението с Bisogamma®. След това клонидинът може да бъде спрял постепенно.

При едновременно прилагане на Bisogamma® и норадреналин, адреналин или други симпатомиметично действащи вещества (напр.: съдържащи се в лекарства против кашлица, носни и очни капки) е възможно повишаване на артериалното налягане и намаляване ефекта на симпатикомиметика.



Едновременното приемане на ерготаминови деривати (напр. ерготаминсъдържащи антимиגרениозни средства) и Bisogamma® може да доведе до засилване на нарушенията в периферното кръвоснабдяване.

Моноаминооксидазните инхибитори (МАО-инхибитори) не трябва да се приемат едновременно с Bisogamma® поради възможно силно повишаване на артериалното налягане (виж раздел “Противопоказания”).

При едновременна употреба на Bisogamma® и инсулин или други орални антидиабетни средства тяхното действие може да бъде усилено, респ. удължено или намалено. Предупредителните симптоми за хипогликемия - тахикардия и тремор, са маскирани или отслабени. Затова са необходими редовни изследвания на нивото на кръвната захар.

Рифампицинът може да редуцира хипотоничното действие на Bisogamma®.

Действието на Bisogamma® може да бъде усилено от циметидин, хидралазин и алкохол.

Едновременното приложение на Bisogamma® и анестетици може да доведе до силно снижаване на артериалното налягане. Отрицателното инотропно действие на двата по-горе споменати лекарствени продукта може да се усили. Затова преди предстоящо въвеждане в наркоза анестезиологът трябва бъде информиран за лечението с Bisogamma®.

4.6. Бременност и кърмене

Засега не разполагаме с клиничен опит от употребата на бизопрололов фумарат при бременни жени. По време на бременност и кърмене необходимостта от лечение с Bisogamma® трябва да бъде добре обмислена. Лечението с бизопрололов фумарат трябва да бъде прекратено 48 - 72 часа преди раждането, поради възможност от поява на брадикардия, хипотония, хипогликемия и задушаване (неонатална асфикция). Ако това не е възможно, новородените трябва да бъдат стриктно наблюдавани 48-72 часа след раждането (виж също раздел 5.3).

Преминаването на бизопрололов фумарат в майчиното мляко досега не е изследвано. Тъй като активното вещество е открито в млякото на опитни животни, кърмачетата трябва да бъдат добре наблюдавани за бета-рецепторни повлиявания. В този случай кърменето се преустановява.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Лечението с този лекарствен продукт изисква редовен лекарски контрол.

Поради настъпване на различни реакции в организма, може да се наруши способността за шофиране, обслужване на машини и при работа без сигурна опора. Това важи с особена сила при започване на лечението, при повишаване на дозата и смяна на лекарственият продукт, и при взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При оценяването на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести:	≥10%
Чести:	≥1% - <10%
Нечести:	≥0,1% - <1%
Редки:	≥0,01% - <0,1%



Много редки: <0,01%, вкл. отделни съобщения

Нарушения на нервната система

Чести: смущения в централната нервна система като лесна уморяемост, виене на свят, главоболие, депресивни настроения, объркване, сънуване на кошмари или засилено сънуване, нарушения в съня и халюцинации, парестезии и чувство на студ в крайниците.

Нарушения на очите

Рядко: нарушения в зрението, конюнктивит и намалено сълзоотделяне (това трябва да се съблюдава при носене на контактни лещи).

Сърдечни и съдови нарушения

Често: силно понижаване на артериалното налягане, също и при ставане от легнало положение (ортостатична дисрегулация), брадикардия, AV-проводни нарушения или засилване на сърдечната недостатъчност, с периферни отоци или диспнея при натоварване.

Наблюдавано е засилване на оплакванията при пациенти с периферни увреждания в кръвоснабдяването (включително и пациенти със синдром на Рейно).

Регистриран е само един случай на непоносимост към бета-блокери (бизопролол и карведилол) при Антрациклин-индуцирана кардиомиопатия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции (особено при обструктивни заболявания на дихателната система, бронхиална астма) може да се стигне до задух, вследствие повишаване съпротивлението в дихателните пътища.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: безапетитие и стомашно-чревни оплаквания (напр. гадене, повръщане, запек, диария, болки и спазми в областта на корема).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: мускулна слабост, мускулни крампи (напр. крампи на подбедриците).

Много редки: заболявания на ставите (артропатия) със засягане на една или повече стави (моно-или полиартрит).

Регистриран е само един случай на бета-блокери-индуцирана остра квадриплегична миопатия (при прилагане на бизопролол и карведилол).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: алергични кожни реакции (например: зачервяване, сърбеж, фотоалергичен екзантем, уртикария), както и изпотяване.

Нарушения на възпроизводителната система

Много редки: нарушения в либидото и потентността.

Регистриран е само един случай на влошаване на симптомите от страна на долните пикочни пътища при пациент с доброкачествена хиперплазия на простатната жлеза лекуван с бизопролол.

Нарушения на метаболизма и храненето

В случай, че е на лице латентен захарен диабет - той може да се прояви, а манифестен захарен диабет може да се влоши. След продължително строго гладуване или тежко физическо натоварване и едновременно лечение с Bisogamma® може да се стигне до хипогликемични



състояния. Възможно е маскиране на предупредителните знаци за настъпване на хипогликемия - особено тахикардията и тремора.

Нечести: увеличение на мастите в кръвта (холестерол, триглицериди).

При пациенти с хипертиреоидизъм лечението с Bisogamma® би могло да маскира клиничните белези на тиреотоксикозата (напр. сърцебиене, тремор).

Много редки: увеличение на чернодробните ензими (трансаминази: ГОТ, ГТП) в кръвта, както и хепатит.

Специални указания

В отделни случаи бета-блокери могат да предизвикат псориазис, да влошат симптомите на това заболяване или да доведат до псориазисни екзантеми.

Бета-блокери могат да повишат чувствителността към алергени и да доведат до тежка анафилактична реакция. При пациенти с тежка реакция на свръхчувствителност в анамнеза, както и при пациенти, които са на десинсбилизираща терапия може да се стигне до силни анафилактични реакции.

В единични случаи, при лечение с бета-блокери са наблюдавани: косопад, увреждания на слуха и шум в ушите, увеличение на телото, лабилност на настроението, краткотрайна загуба на паметта, алергичен ринит или индурация пенис пластика (Peyronie's disease).

4.9. Предозиране

Спешни мерки, симптоми и антидоти

а) Симптоми на интоксикация:

Клиничната картина се проявява най-вече със симптоми от страна на сърдечно-съдовата система и ЦНС, в зависимост от степента на интоксикацията. Предозирането може да доведе до тежка хипотония, брадикардия, спиране на сърцето, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. Допълнително може да се появят затруднения в дишането, бронхиален спазъм, повръщане, разстройство на съзнанието, понякога и генерализирани гърчове.

б) Терапия на интоксикациите

При признаци за предозиране със заплашителен спад на сърдечната честота и /или спад на кръвното налягане, лечението с Bisogamma® трябва незабавно да се преустанови.

Ако не е изминало много време от приема на лекарствения продукт, общото количество Bisogamma® може да се намали с мерки за първично елиминиране на отровата (индуцирано повръщане, промивка на стомаха) и мерки за намаляване на резорбцията (активен въглен, даване на слабителна каша).

В условия на интензивна медицина - освен наблюдение на виталните параметри трябва да се извършат повторни контролни изследвания на водно-електролитното и алкално-киселинното равновесие и на отделяните с урината субстанции. Отклоненията от нормата трябва да бъдат коригирани. Може да се наложи апаратно дишане.

Като антидоти могат да бъдат използвани следните продукти:

- Атропин: 0,5 - 2,0 mg интравенозно като болус;
- Глюкагон: начало 1-10 mg интравенозно, след което 2 - 2,5 mg/час в инфузия;
- Симпатикомиметици - в зависимост от телесното тегло и ефекта: допамин, добутамин, изопреналин, оксипреналин и адреналин;
- При рефрактерна на медикаментозното лечение брадикардия трябва да се постави временен пейсмейкър;



- При бронхиален спазъм могат да бъдат приложени бета-2-симпатикомиметици под форма на аерозол (при недостатъчно действие също и интравенозно), или аминофилин - интравенозно.
- При генерализирани гърчове се препоръчва бавна венозна апликация на диазепам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-адренорецепторен антагонист.

АТС код: C07AB07.

Бизопрололовият фумарат е бета-рецепторен блокер, който заема срединно място между липофилните и хидрофилни вещества. Той притежава изразена бета-1-селективност ("кардиоселективност") без вътрешна симпатикомиметична активност (ISA) и без клинично значимо мембраностабилизиращо действие.

Активното вещество намалява честотата и силата на сърдечните съкращения, скоростта на AV-проводимостта и плазмената ренинова активност, в зависимост от големината на симпатиковия тонус. Бизопрололовият фумарат може да предизвика повишаване тонуса на гладката мускулатура, чрез слабо подтискане на бета-2-рецепторите.

Времето на плазмен полуживот е 10-12 часа, поради което бизопрололовият фумарат има 24 часово действие.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бизопрололовият фумарат се резорбира до 90 % в гастро-интестиналния тракт. Резорбцията не зависи от приема на храна. При първоначалното преминаване през черния дроб (First-pass-ефект) 10% от дозата се инактивира посредством метаболизиране.

До 30% от бизопролола се свързват с плазмените протеини.

Досега не са наблюдавани настъпили взаимодействия с други лекарствени продукти, които да го изместят от свързването с плазмените протеини. Фармакокинетиката на бизопролол е нечувствителна спрямо патологични промени на плазмените протеини, напр. повишени кисели алфа-1-гликопротеини.

Въз основа на своята средна липофилност, бизопрололът показва средно голям разпределителен обем при слабо свързване с плазмените протеини. Точното определяне след i.v. апликация показва ($x \pm SEM$) $226 \pm 11,1$.

Бизопрололът се отстранява от плазмата чрез два еднакво ефективни клирънсови пътя: половината се метаболизира в черния дроб до неактивни субстанции, а другата половина се излъчва от бъбреците в непроменен вид.

При пациенти с леки или средностепенни смущения във функцията на черния дроб и бъбреците не е необходимо промяна в дозирането. Но при пациенти с напреднала бъбречна или чернодробна недостатъчност дневната доза не трябва да надвишава 10 mg бизопрололов фумарат.

Плазменият полуживот на бизопролола е 10-12 часа.

Максималната плазмена концентрация се достига 1-3 часа след апликация.

5.3. Предклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

Виж раздел 4.9 "Спешни мерки, симптоми и антидоти"

б) Хронична/субхронична токсичност



Проучванията върху плъхове и кучета, с продължителност на терапията до 12 месеца, не показва специфични токсични органични увреждания. Резултатите от изследванията, след многократно по-висока от терапевтичната доза са със специфично бета-блокерна действие, като фармакодинамичните ефекти са превишени, но обратими.

в) Мутагенен и туморообразуващ потенциал

Проучванията *in-vitro* и *in-vivo* не доказва мутагенно действие на бизопрололовия фумарат. Проучванията за канцерогенност върху мишки и плъхове показва негативни резултати.

г) Репродуктивна токсичност

Опитите с животни не дадоха доказателства за тератогенно действие на бизопрололовия фумарат. Ембриолетални ефекти се появиха при дозиране 6 -10 mg/kg/ден при зайци и повече от 40 mg/kg/ден при плъхове. При плъховете не бяха засегнати фертилитета, протичането на бременността и постнаталното развитие на потомството, или това бе наблюдавано само при токсични за майката дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Bisogamma[®]5:

Кросповидон, прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, високодисперсен силициев диоксид, магнезиев стеарат, макрогол 6000, титанов диоксид (E171), талк, хитратен железен окис (E172), хипромелоза.

Bisogamma[®]10:

Кросповидон, прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, високодисперсен силициев диоксид, магнезиев стеарат, макрогол 6000, полисорбат 20, титанов диоксид (E171), калциев карбонат, талк, хитратен железен окис (E172), хипромелоза (HPMC 5), хипромелоза (HPMC 50).

6.2. Физико-химични несъвместимости

До сега не са известни.

6.3. Срок на годност

Bisogamma[®] 5 и **Bisogamma[®] 10** имат срок на годност 3 години.

Лекарственият продукт не трябва да се прилага след изтичане датата (срока) на годност.

6.4. Специални условия за съхранение

Този продукт трябва да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката (вид и съдържание)

Филмирани таблетки опаковани в блистери, които са опаковани в картонена кутия.

Оригинални опаковки с по 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Germany



Tel.: +49 (0)7031/6204-0
Fax: +49 (0)7031/6204-31

8. Регистрационен номер в регистъра по чл.28 ЗЛАХМ:

Bisogamma® 5: 20020882
Bisogamma® 10: 20020883

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт/подновяване на разрешението

Bisogamma® 5: 08.11.2002 г.
Bisogamma® 10: 08.11.2002 г.

10. Дата на частична актуализация на текста
Декември 2007 г.

11. Статус на предписване
По лекарско предписание

