

## Кратка характеристика на продукта

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Concor 5 mg film-coated tablet  
Конкор 5 mg филмирани таблетки  
Concor 10 mg film-coated tablet  
Конкор 10 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ..... <u>И-3546-7, 24.11.08</u>
Одобрено: <u>23/30.09.08</u>

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Concor 5 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg bisoprolol hemifumarate  
Concor 10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg bisoprolol hemifumarate

За пълния списък на помощните вещества, вижте т.6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки  
Concor 5 mg са жълтеникаво-бели, с форма на сърце и делителна черта;  
Concor 10 mg са бледо-оранжеви до светло-оранжеви, с форма на сърце и делителна черта.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на артериална хипертония
- Лечение на исхемична болест на сърцето (angina pectoris).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

За двете показания дозата е 5 mg bisoprolol hemifumarate веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи на 10 mg bisoprolol hemifumarate веднъж дневно.

Максималната препоръчителна доза е 20 mg веднъж дневно.

В някои случаи титрирането може да започне с 2.5 mg дневно.

Дозата трябва да се адаптира индивидуално, според честота на пулса и терапевтичния успех.

#### Продължителност на терапията

По принцип лечението с bisoprolol е продължително.

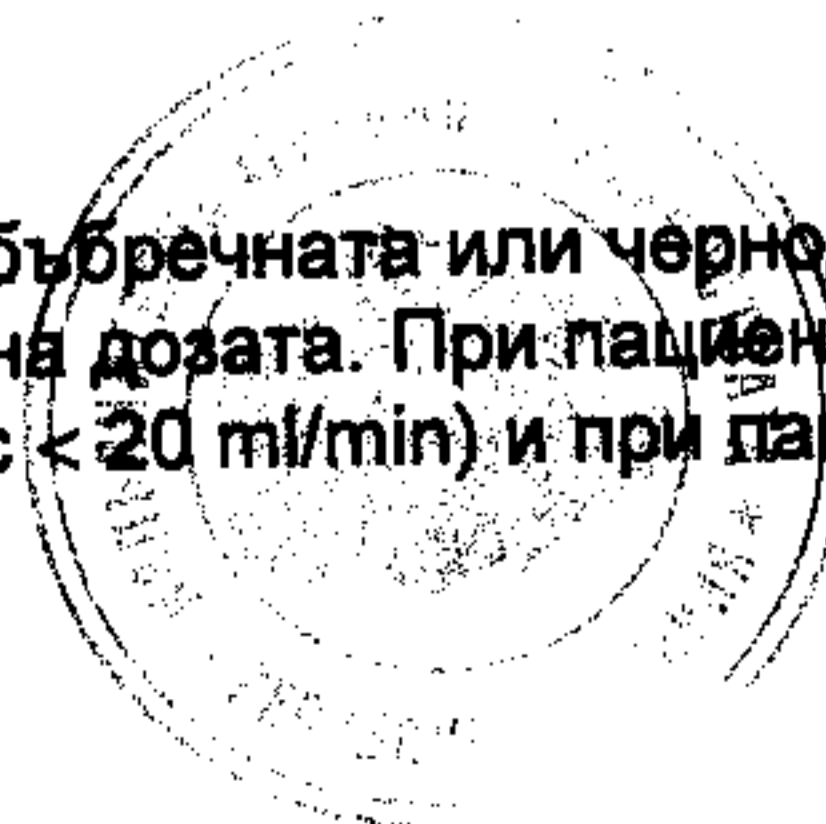
Лечението с bisoprolol не трябва да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието. Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението не трябва да се прекратява внезапно.

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата – в продължение на 5 (7) дни.

#### Специфични групи

##### *Бъбречна или чернодробна недостатъчност*

При пациенти с леки до умерени нарушения на бъбречната или чернодробна функция, по принцип не се изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с



тежки нарушения на чернодробната функция, се препоръчва дневната доза от 10 mg bisoprolol hemifumarate да не се надвишава.  
Опит от приложението на bisoprolol при пациенти на бъбречна диализа е ограничен; въпреки това няма доказателство, че дозовия режим трябва да се промени.

*Пациенти в напреднала възраст*  
Не се изисква адаптиране на дозата.

*Деца*  
Липсва опит при деца, затова не се препоръчва употребата на bisoprolol при деца.

#### Начин на приложение

Bisoprolol таблетки да се приемат сутрин, със или без храна. Може да се поглъщат с малко течност, без да се сдъвкват.

### **4.3 Противопоказания**

Bisoprolol е противопоказан при пациенти с :

- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност, изскващи i.v. инотропна терапия;
- Кардиогенен шок;
- AV блок от втора или трета степен (без пейсмейкър);
- Синдром на болния синусов възел;
- Синоатриален блок;
- Симптоматична брадикардия;
- Симптоматична хипотония ;
- Тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно белодробно заболяване;
- Тежка форма на периферно артериално оклузивно заболяване или синдром на Рейно;
- Феохромцитом без комбинирание с  $\alpha$ -блокери (виж т.4.4);
- Метаболитна ацидоза.

Concor е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към bisoprolol или към някое от помощните вещества (виж т.6.1).

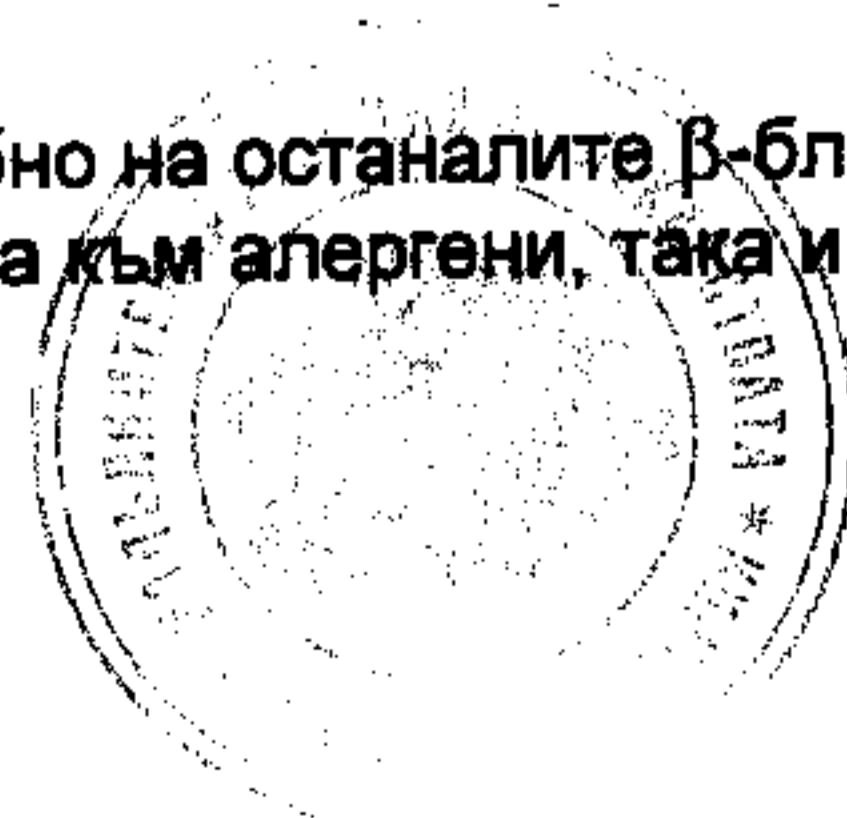
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Освен ако не е изрично показано, лечението с bisoprolol не трябва да се преустановява внезапно, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечното заболяване (виж т.4.2).

Bisoprolol трябва да се прилага с внимание при пациенти с хипертония или ангина пекторис при съпътстваща сърдечна недостатъчност.

Bisoprolol трябва да се прилага с внимание при:

- захарен диабет, показващ големи флукуации на нивата на кръвната захар. Симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) може да се маскират;
- стриктна диета;
- по време на десенсибилизираща терапия. Подобно на останалите  $\beta$ -блокери, bisoprolol може да повиши както чувствителността към алергени, така и



тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект;

- AV блок от първа степен;
- Ангина на Prinzmetal;
- Периферно артериално оклузивно заболяване. Може да се наблюдава засилване на оплакванията, особено в началото на терапията.

Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат  $\beta$ -блокери (напр. bisoprolol), само след внимателно балансиране на ползите срещу рисковете. На фона на лечението с bisoprolol, симптомите на тиреотоксикоза може да се маскират.

При пациенти с феохромоцитом bisoprolol се прилага само след алфа-рецепторна блокада.

При пациенти, подложени на обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде уведомен за  $\beta$ -блокадата. Ако е необходимо преустановяване на лечението с  $\beta$ -блокери преди хирургична операция, то трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.

Препоръчва се едновременно приложение на бронходилатираща терапия при бронхиална астма или друго хронично обструктивно белодробно заболяване, което може да причини симптоми. Понякога, при пациенти с астма може да се появи повишение на резистентността на дихателните пътища, затова може да се наложи увеличаване дозата на  $\beta_2$ -стимулантите.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Непрепоръчителни комбинации с:

Калциеви антагонисти от групата на верапамил и в по-малка степен от групата на дилтиазем: негативно влияние на контрактилността и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, лекувани с  $\beta$ -блокери, може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.

Антихипертензивни лекарствени средства с централно действие (напр. clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine):

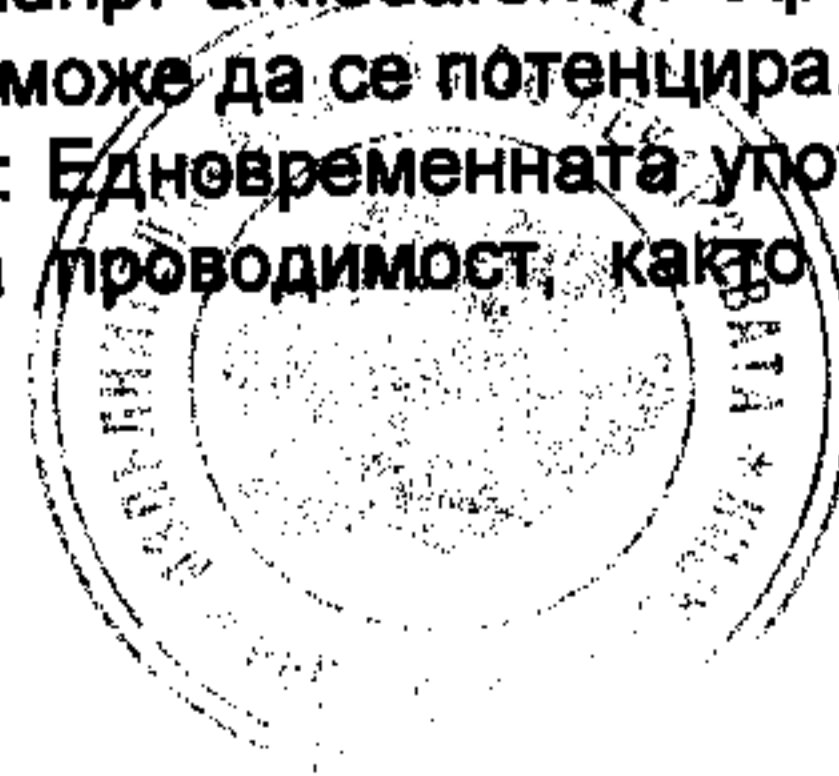
Едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени средства с централно действие може да доведе до намаляване на съдречната честота и капацитет, а оттам - до вазодилатация. Внезапното преустановяване на лечението може да увеличи риска от "rebound hypertension".

##### Комбинации, които трябва да се използват с внимание:

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. nifedipine): Едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония, както и не е изключен и по-голям риск от допълнително влошаване на вентрикуларната функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас I антиаритмични лекарствени продукти (напр. disopyramide, lidocaine, phenytoin; flecainide, propafenone): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да се потенцира и да се повиши негативния инотропен ефект.

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. amiodarone): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да се потенцира.  
Парасимпатикомиметични лекарствени продукти: Едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост, както и риска от брадикардия.



$\beta$ -блокери с локално приложение (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да засилят ефекта на bisoprolol.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: засилване ефекта на намаляване на кръвната захар; блокирането на  $\beta$ -адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: Намаляване на рефлексорната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (повече информация за обща анестезия виж т.4.4).

Дигиталисови гликозиди: Особено при увеличаване на времето на атрио-вентрикуларната проводимост, с което се забавя сърдечния ритъм.

Нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID): може да намалят хипотоничния ефект на bisoprolol.

$\beta$ -симпатомиметици (напр. isoprenaline, dobutamine): Комбинацията с bisoprolol може да намали действието и на двете средства.

Симпатомиметици, активиращи както  $\beta$ - така и  $\alpha$ -адренорецептори:

Комбинацията с bisoprolol може да доведе до увеличаване на кръвното налягане.

Смята се, че такова взаимодействие се получава по-скоро с неселективни  $\beta$ -блокери.

Едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени средства, както и с други продукти, които имат потенциал за намаляване на кръвното налягане (трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да увеличи риска от хипотония.

Комбинации, които трябва да се обмислят:

Мефлокин: повишен риск от брадикардия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Bisoprolol има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип,  $\beta$ -адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, която може да се свърже със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, аборт и преждевременно раждане. Нежеланите лекарствени реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с  $\beta$ -адренорецепторни блокери, за предпочитане са  $\beta_1$ -селективни адренорецепторни блокери.

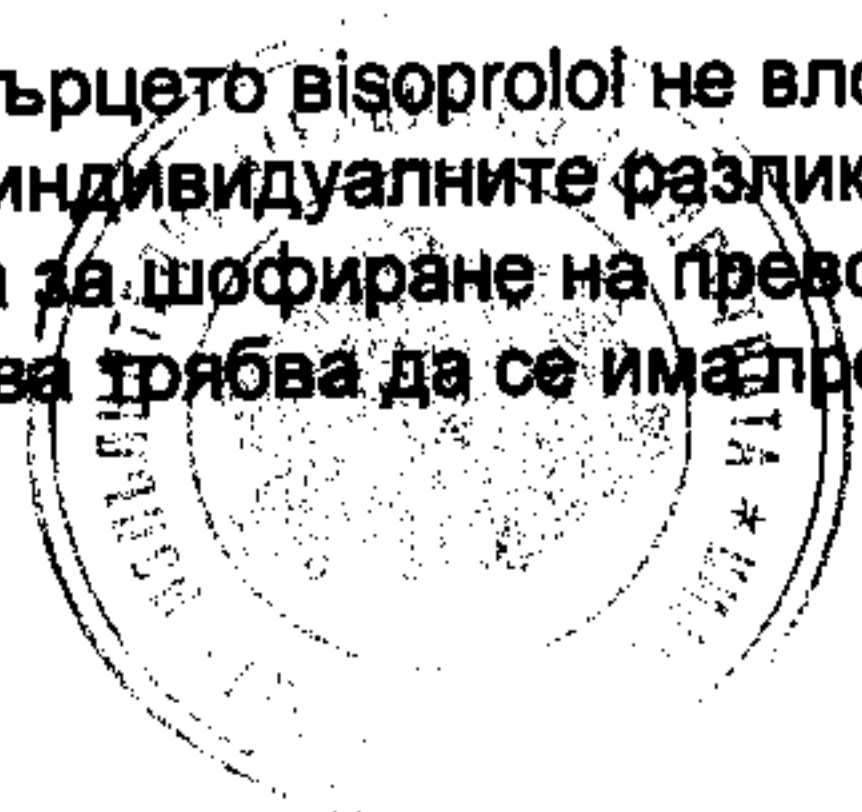
Bisoprolol не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е изрично показано. Ако лечението с bisoprolol се счита за необходимо, трябва да се наблюдава маточноплацентния кръвоток и растежа на плода. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва да се наблюдават стриктно. Симптоми на хипогликемия и брадикардия, по принцип, се очакват през първите три дни.

Кърмене:

Няма данни дали bisoprolol се екскретира в кърмата, както и за въздействието на bisoprolol върху бебето. Затова кърменето не е препоръчително по време на приложението на bisoprolol.

#### 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето bisoprolol не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните разлики в реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране на превозно средство и работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид.



особено при започване на терапията и при промяна на лечението, както и при употреба на алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са използвани следните определения, които се отнасят до честотата: Чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), много редки ( $< 0,01\%$ ).

##### Изследвания

Редки: увеличени триглицериди, увеличени стойности на чернодробните ензими (ALAT, ASAT)

##### Сърдечни нарушения

Нечести: нарушения в AV-проводимостта, влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност, брадикардия.

##### Нарушения на ЦНС

Чести: замаяване\*, главоболие\*

##### Очи

Редки: намалено слзотечение (да се има предвид при пациенти, използващи леци)

Много редки: конюнктивит

##### Уши и лабиринт

Редки: нарушения на слуха

##### Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспъм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно заболяване на дихателните пътища

Редки: алергичен ринит

##### Гастроинтестинални нарушения

Чести: Стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, диария, констипация

##### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Редки: Реакции на свръхчувствителност като сърбеж, зачервяване, обрив

Много редки: алопеция.  $\beta$ -блокери може да провокират или да влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив

##### Нарушения на мускуло-скелетната и съединителна тъкан

Нечести: мускулна слабост, мускулни спазми

##### Съдови нарушения

Чести: усещане за студ или изтръпване на крайниците

Нечести: хипотония

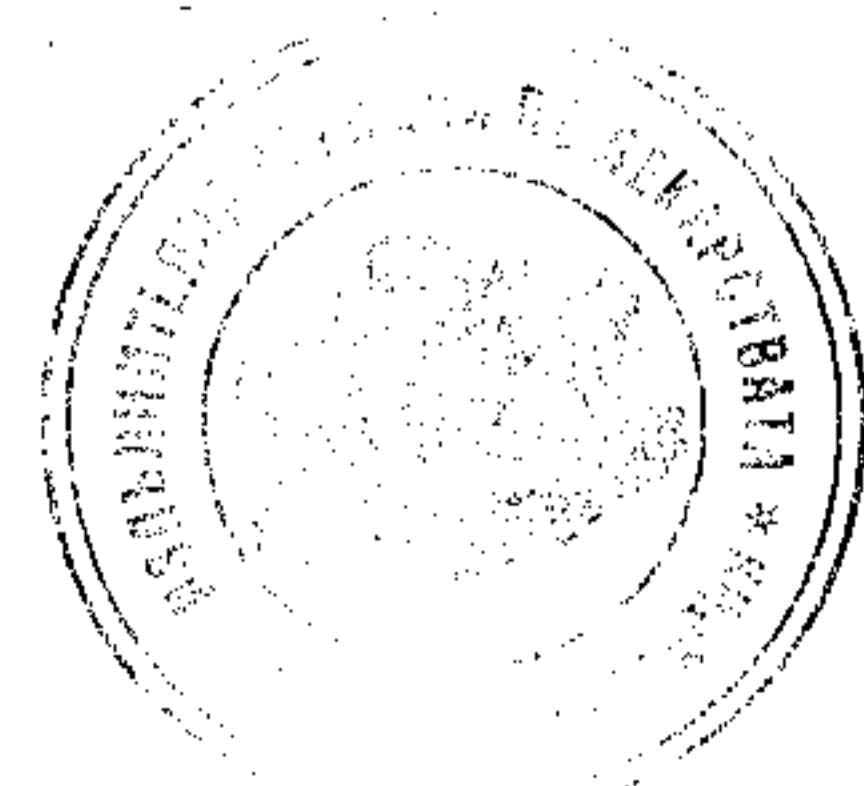
##### Общи нарушения

Чести: умора\*

Нечести: астения

##### Чернодробни и жлъчни нарушения

Редки: хепатит



#### Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Редки: нарушения на потентността

#### Психиатрични нарушения

Нечести: нарушения на съня, депресия

Редки: Кошмари, халюцинации

\*Тези симптоми се появяват особено в началото на лечението. Те са по принцип леки и често изчезват до 1-2 седмици.

### 4.9 Предозиране

Най-честите признаци, очаквани при предозиране с  $\beta$ -блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Има обширна интериндивидуална вариабилност в чувствителността към единична висока доза bisoprolol и пациенти със сърдечна недостатъчност вероятно са много чувствителни.

По принцип, ако настъпи предозиране, терапията с bisoprolol трябва да се спре и да се проведе спомагателно и симптоматично лечение.

Ограничени данни предполагат, че bisoprolol се отстранява трудно чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен  $\beta$ -блоккер,

АТС код: C07AB07

Bisoprolol е  $\beta_1$ -селективен адренорецепторен блокиращ агент, лишен от вътрешна стимулираща симпатикомиметична активност и без съответна стабилизираща мембранна активност. Продуктът има много слаб афинитет към  $\beta_2$ -рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и на  $\beta_2$ -рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Затова, по принцип, не се очаква bisoprolol да влияе на дихателната резистентност и  $\beta_2$ -медираните метаболитни ефекти.

$\beta_1$ -селективността на bisoprolol е извън терапевтичните дозови граници.

Bisoprolol няма изразен негативен инотропен ефект.

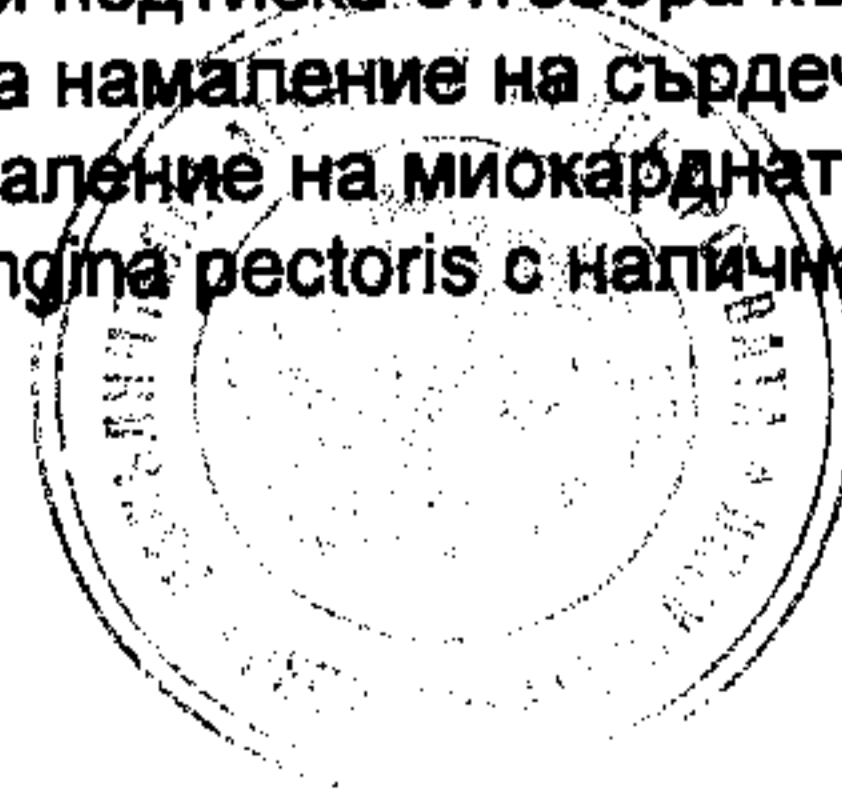
Bisoprolol достига максималния си антихипертензивен ефект 3-4 часа след перорален прием. Елиминационният му полуживот в плазмата от 10-12 часа осигурява на bisoprolol 24-ва ефикасност, след еднокров дневен прием.

Максималният антихипертензивен ефект на bisoprolol по принцип се достига след 2 седмици.

Интензивното приложение при пациенти с коронарна болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност, bisoprolol намалява сърдечната честота и ударния обем и по такъв начин понижава сърдечния дебит и кислородното потребление. При хронично приложение, първоначално повишената периферна резистентност намалява. Между другите, подтискането на активността на плазмения ренин, се дискутира като механизъм на действие, лежащ в основата на антихипертензивния ефект на  $\beta$ -блоккерите.

Чрез блокадата на сърдечните  $\beta$ -рецептори bisoprolol подтиска отговора към симптоадренергичната активност. Това предизвиква намаляване на сърдечната честота и контрактилитет и поради това води до намаляване на миокардната консумация на кислород, което е желан ефект при *angina pectoris* с налична исхемична болест на сърцето.

### 5.2 Фармакокинетични свойства



### Абсорбция

Bisoprolol се абсорбира почти напълно (>90%) от гастроинтестиналния тракт и поради много малкия ефект на first pass през черния дроб - приблизително 10%, има абсолютна бионаличност от около 90% след перорално приложение.

### Разпределение

Обемът на разпределение е 3.5 l/kg. Свързването на bisoprolol с плазмените протеини е около 30%.

### Метаболизъм и елиминиране

Bisoprolol се елиминира от организма чрез два еквивалентни пътя на клирънс: 50% се трансформират в неактивни метаболити в черния дроб с екскреция на метаболитите през бъбреците. Останалите 50% се екскретират непроменени през бъбреците. Затова по принцип bisoprolol не изисква адаптиране на дозата при пациенти с чернодробни и бъбречни функционални нарушения с лека до умерена тежест.

Общият клирънс на продукта е приблизително 15 l/kg.

Плазменият елиминационен полуживот е 10-12 часа

Bisoprolol има линейна, възрастово-независима кинетика.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особена опасност за хора въз основа на конвенционални проучвания на единична и многократна дозова токсичност, генотоксичност/мутагенност или карциногенност.

### Репродукция

В репродуктивните токсикологични изследвания bisoprolol няма влияние върху фертилитета или върху общата репродуктивна способност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

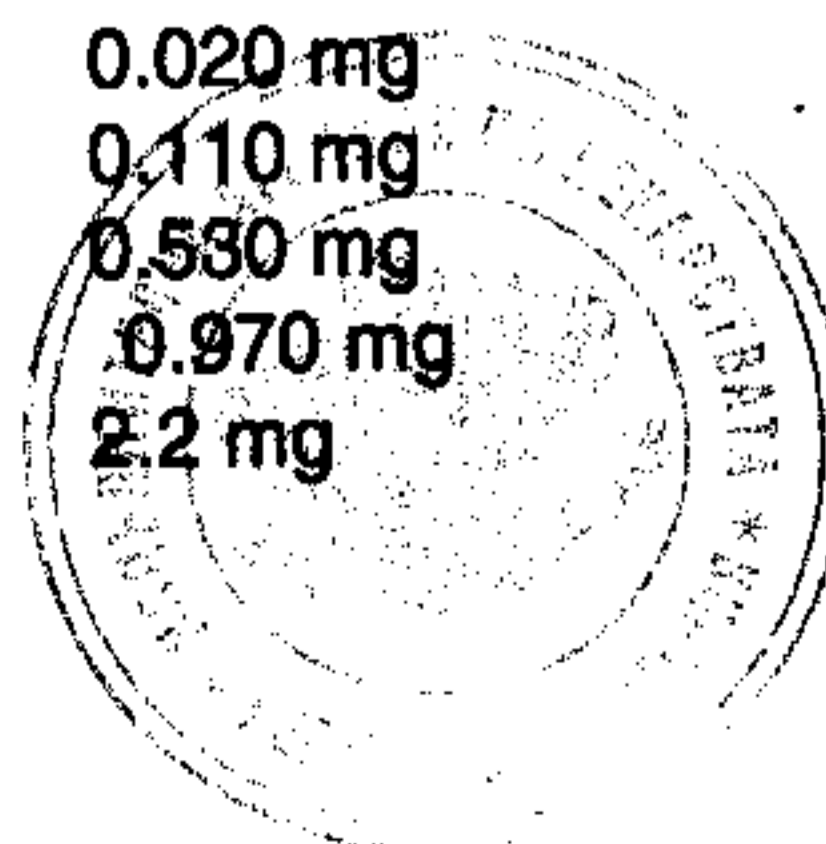
### 6.1 Списък на помощните вещества

Concor 5 mg:

Силициев диоксид, колоиден, безводен/ Silica, colloidal, anhydrous	1.5 mg
Магнезиев стеарат/Magnesium stearate	1.5 mg
Кросповидон/Crospovidone	5.5 mg
Микрокристална целулоза/Cellulose, microcrystalline	10.0 mg
Царевично нишесте/Maize starch	14.5 mg
Калциев водороден фосфат, безводен/ Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	132.0 mg

Филмово покритие:

Жълт железен оксид/iron Oxide Yellow	0.020 mg
Диметикон 100/Dimeticone 100	0.110 mg
Макрогол 400/Macrogol 400	0.530 mg
Титанов диоксид E171/Titanium dioxide E171	0.970 mg
Хипромелоза 2910/15/Hypromellose 2910/15	2.2 mg



Concor 10 mg:

Силициев диоксид, колоиден, безводен/ Silica, colloidal, anhydrous	1.5 mg
Магнезиев стеарат/Magnesium stearate	1.5 mg
Кросповидон/Crospovidone	5.5 mg
Микрокристална целулоза/Cellulose, microcrystalline	10.0 mg
Царевично нишесте/Maize starch	14.0 mg
Калциев водороден фосфат, безводен/ Calcium hydrogen phosphate, anhydrous	127.5 mg

Филмово покритие:

Железен оксид червен/Iron Oxide Red	0.002 mg
Железен оксид жълт/Iron Oxide Yellow	0.120 mg
Диметикон 100/Dimeticone 100	0.220 mg
Макрогол 400/Macrogol 400	0.530 mg
Титанов диоксид E171/Titanium dioxide E171	0.850 mg
Хипромелоза 2910/15/Hypromellose 2910/15	2.2 mg

## 6.2 Несъвместимости

Няма

## 6.3 Срок на годност

5 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява до 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 6.5 Данни за опаковката

Al/PVC блистери, x 10 бр. табл. в блистер

Опаковка по 30, 50 и 100 бр. табл.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

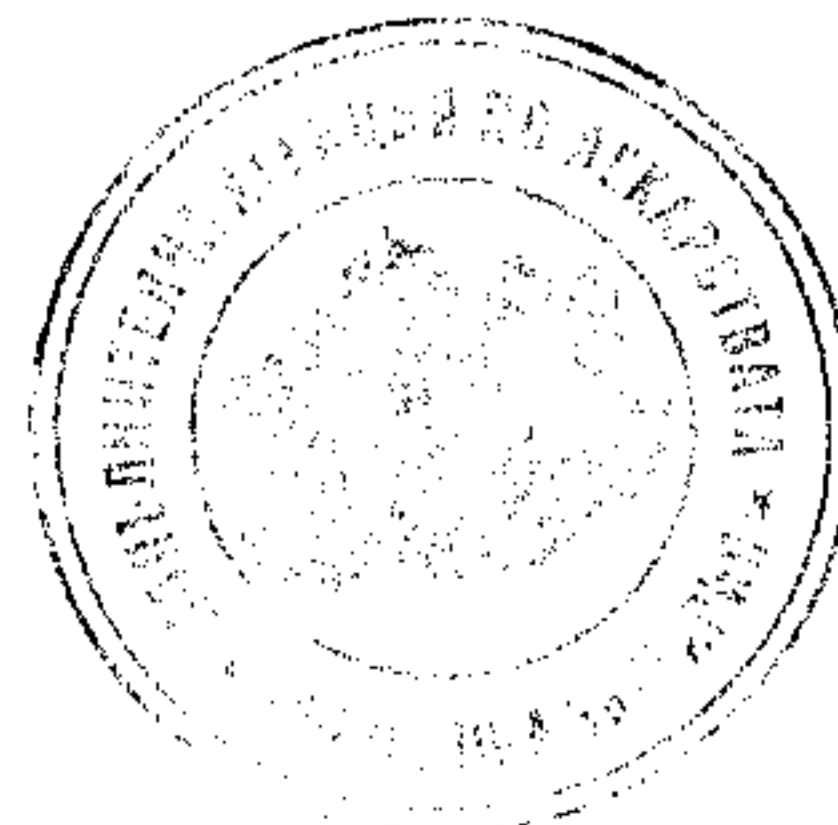
Merck KGaA,

Frankfurter Strasse 250,  
D-64293 Darmstadt, Germany

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Concor film tabl. 5 mg – II-7678/27.06.2003

Concor film tabl. 10 mg – II-7679/27.06.2003





**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**  
27.06.2003 г.

**8. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

октомври 2008 г.

