

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4749-80, 29.04.09
Одобрено: 34/2403/09

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BisoHEXAL® 5 mg film-coated tablets  
БизоХЕКСАЛ® 5 mg филмирани таблетки

BisoHEXAL® 10 mg film-coated tablets  
БизоХЕКСАЛ® 10 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg или 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- есенциална хипертония
- коронарна болест (ангина пекторис)

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне с ниски дози, при постепенно и бавно увеличаване. Дозата трябва да се определи индивидуално, особено в зависимост от пулсовата честота и терапевтичния успех.

##### Есенциална хипертония

Препоръчителната дневна доза е 5 mg bisoprolol fumarate веднъж дневно.

В случай на лека хипертония (WHO клас I; диастолично налягане под 105 mmHg) е достатъчно лечение с 2.5 mg bisoprolol fumarate веднъж дневно.

Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена на 10 mg bisoprolol fumarate веднъж дневно. По-нататъшно повишаване на дозата е допустимо само по изключение.

##### Коронарна болест (ангина пекторис)

Препоръчителната дневна доза е 5 mg bisoprolol fumarate веднъж дневно.

Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена на 10 mg bisoprolol fumarate веднъж дневно. По-нататъшно увеличаване на дозата е допустимо само по изключение.

##### Дозировка при чернодробна и/или бъбречна дисфункция

При пациенти с лека или умерена чернодробна и/или бъбречна дисфункция най-общо не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с тежка чернодробна дисфункция не трябва да се надвишава дневната доза от 10 mg bisoprolol fumarate.



### **Начин и продължителност на приложение**

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели, с достатъчно течност (напр. чаша с вода) на празен стомах сутрин или със закуската.

Продължителността на приложение се определя от вида и тежестта на заболяването.

Особено при пациенти с ангина пекторис лечението с бизопролол не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (напр. за 7-10 дни), тъй като рязкото спиране може да доведе до остро влошаване на клиничната картина при пациента.

### **4.3 Противопоказания**

Бизопролол не трябва да се прилага при следните случаи:

- свръхчувствителност към бета-адренергични блокери или към някое от помощните вещества
- манифестирана сърдечна недостатъчност
- шок
- AV-блок, 2 и 3 степен
- синдром на болния синусов възел (sick sinus syndrome)
- синуатриален блок
- брадикардия (пулс в покой под 50 удара в минута преди началото на лечението)
- хипотония (систолично налягане под 90 mmHg)
- ацидоза
- бронхиална свръхчувствителност (напр. ХОББ, бронхиална астма)
- късен стадий на периферно перфузионно нарушение
- едновременно приложение на моноамино оксидазни (MAO) инхибитори (с изключение на MAO B-инхибитори)
- деца (няма клиничен опит)

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от верапамилон или дилтиаземов тип или други антиаритмици (напр. disopyramide, quinidine, amiodarone) е противопоказано при пациенти, лекувани с бизопролол (изключение: интензивно лечение).

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

Особено внимателно наблюдение от лекар е наложително при следните случаи:

- AV блок I-степен
- манифестиран или латентен захарен диабет (възможни са тежки хипогликемични състояния; хипогликемичните симптоми могат да бъдат маскирани; редовен контрол на кръвната захар)
- продължителна стриктна диета и силен физически стрес (като предпоставка за тежка хипогликемия)
- пациенти с феохромоцитом (бизопролол може да се прилага само след предварителен блокаж на алфа-адренергичните рецептори)
- ангина на Prinzmetal

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хипертония или стенокардия и съпътстваща сърдечна недостатъчност.

При пациенти с исхемична болест на сърцето прекратяването на терапията с бизопролол не трябва да става внезапно, освен ако няма строго показание, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието на сърцето.

В случай на чернодробно или бъбречно нарушение трябва да се спазват препоръките за дозиране (виж т. 4.2).

При пациенти с псориазис в тяхната лична или семейна история бета-адренергичните блокери (като бизопролол) трябва да се предписват само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Бета-адренергичните блокери могат да повишат чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Поради тази причина се препоръчва стриктна преценка на индикациите при пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност в тяхната анамнеза и при пациенти на десензибилизираща терапия (внимание: силни анафилактични реакции).



Едновременното приложение на бизопролол и наркотични продукти може да предизвика рязко спадане на кръвното налягане. Отрицателният инотропен ефект на двата продукта може да бъде адитивен. Поради това преди обща наркоза анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с бизопролол.

**Съвет към диабетците:**

Една филмирана таблетка съдържа по-малко от 0.01 въглехидратни единици.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Трябва да се имат предвид следните лекарствените взаимодействия между бизопролол и други лекарствени продукти:

Ефектът на бизопролол да понижава на кръвното налягане може да бъде потенциран от други лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане (напр. ACE-инхибитори), диуретици, вазодилататори, барбитурати, фенотиазини и трициклични антидепресанти.

Едновременният прием на бизопролол и калциеви антагонисти от нифедипинов тип може да доведе до рязко понижаване на кръвното налягане, в отделни случаи до развитие на сърдечна недостатъчност.

При едновременно приложение на бизопролол и калциеви антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип или други антиаритмици (напр. disopyramide, quinidine, amiodarone) е необходимо внимателно наблюдение на пациентите, поради риск от поява на хипотония, брадикардия или други аритмии и/или сърдечна недостатъчност.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип или други антиаритмици (напр. disopyramide, quinidine, amiodarone) е противопоказано при пациенти, лекувани с бизопролол (с изключение на интензивно лечение; виж т. 4.3).

Кардиодепресивният ефект на бизопролол и на антиаритмиците може да бъде адитивен.

Едновременното приложение на бизопролол и други централно действащи антихипертензивни агенти (reserpine, alpha-methyldopa, guanfacine, clonidine) или сърдечни гликозиди може да доведе до рязко спадане на сърдечната честота и забавяне на сърдечната проводимост.

След рязко прекъсване приема на клонидин при едновременно приложение с бизопролол е възможно ексцесивно повишаване на кръвното налягане. Поради това приложението на клонидин може да се прекъсне, само ако бизопролол е бил спрян няколко дни преди това. След това приемът на клонидин може да се прекъсне постепенно.

Възможно е повишаване на кръвното налягане при едновременно приложение на бизопролол и норадреналин, адреналин или други агенти с бета- и алфа-адренорецепторна активност (напр. лекарствени продукти против кашлица, капки за нос и очи).

Едновременно приложение на ерготаминови производни (напр. ерготамин съдържащи лекарствени продукти за лечение на мигрена) и бизопролол може да доведе до засилване на периферните перфузионни нарушения.

MAO-инхибитори не трябва да се приемат заедно с бизопролол поради риск от ексцесивна хипертония (виж т. 4.3).

Едновременният прием на бизопролол и инсулин или перорални антидиабетични продукти може съответно да повиши или да пролонгира, както и да отслаби техните ефекти.

Предупредителните симптоми на хипогликемия – по-специално тахикардия и тремор са маскирани или потиснати. Поради това се налага регулярен контрол на кръвната захар.

Rifampicin може да потисне ефекта на понижаване на кръвната захар на бизопролол.

Ефектът на бизопролол може да бъде засилен от cimetidine, hydralazine и алкохол.

#### **4.6 Бременност и кърмене**



Няма данни за приложението на bisoprolol fumarate при бременни жени. Необходимостта от лечение с бизопролол трябва да бъде внимателно прецизирана по време на бременност и лактация. Поради риск от поява на брадикардия, хипотония, хипогликемия и потискане на дишането (неонатална асфиксия) при новороденото, терапията с bisoprolol fumarate трябва да се преустанови 48-72 часа преди раждането. Ако това е невъзможно, новороденото трябва да бъде наблюдавано внимателно от лекар за период от 48-72 часа след раждането (виж т. 5.3). Не е изследвано преминаването на bisoprolol fumarate в майчиното мляко при хора. Тъй като активната съставка може да бъде открита в млякото при опити с животни, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно за ефекти на  $\beta$ -блокада. Възможно е да се наложи отбиване на кърмачето.

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

Лечението с този продукт изисква регулярно медицинско наблюдение. Поради индивидуално различните реакции, реактивността може да бъде понижена до такава степен, че способността за шофиране, работа с машини или работа в несигурно положение (напр. изкачване на стълби) да бъде нарушена. Това се отнася в голяма степен за началото на лечението, при повишаване на дозата и смяна на лекарствените продукти и при прием заедно с алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести ( $\geq 10\%$ ), чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ), нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ), редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), много редки ( $< 0,01\%$ ).

##### Изследвания

Редки: повишени триглицериди, повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT).

##### Сърдечни нарушения

Много чести: брадикардия (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност)

Чести: влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност)

Нечести: нарушена AV-проводимост, влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хипертония и стенокардия), брадикардия (при пациенти с хипертония и стенокардия)

##### Нарушения на нервната система

Чести: замаяност\*, главоболие\*

Редки: синкоп

##### Нарушения на очите

Редки: намалено слъзоотделяне (това трябва да се има предвид при носене на контактни лещи)

Много редки: конюнктивит

##### Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: нарушен слух

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспазъм при пациенти с обструктивна белодробна болест, бронхиална астма

Редки: алергичен ринит

##### Стомашно-чревни нарушения

Чести: гастроинтестинални оплаквания като гадене, повръщане, запек, диария

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: алергични реакции като зачервяване, сърбеж, обрив



Много редки: алопечия. Бета-блокери могат да провокират или влошат псориазис или да предизвикат подобен на псориазис обрив.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост, мускулни крампи

#### Съдови нарушения

Чести: усещане за студени крайници, хипотония (особено при пациенти със сърдечна недостатъчност)

#### Общи нарушения

Често: астения (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност), умора\*

Нечесто: астения (при пациенти с хипертония или стенокардия)

#### Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит

#### Нарушения на възпроизводителната система

Редки: нарушена потентност

#### Психични нарушения

Нечести: депресия, нарушения на съня

Редки: кошмари, халюцинации

#### Само за пациенти с хипертония или стенокардия:

\* Тези симптоми възникват предимно в началото на терапията. Те са като цяло леки и обикновено отшумяват за 1-2 седмици.

### 4.9 Предозиране

#### *Симптоми на интоксикация*

Клиничната картина се характеризира, в зависимост от степента на интоксикация – главно със симптоми от страна на сърдечносъдовата и централна нервна система. Предозирането може да доведе до тежка хипотония, брадикардия до сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. Нечесто е възможно да се появят респираторни оплаквания, бронхоспазми, повръщане, нарушения на съзнанието, също и генерализирани конвулсивни гърчове.

#### *Терапия при интоксикация*

В случаи на симптоми на предозиране или силен спад на сърдечната честота и/или кръвното налягане, лечението с бизопролол трябва да се спре незабавно.

В случай на скорошен прием мерките на първоначално елиминиране на субстанцията (индуцирано повръщане, стомашна промивка) или мерки, понижаващи абсорбцията (активен въглен, приложение на лаксатив) могат да се използват за предпазване от системна абсорбция на бизопролол.

Освен наблюдението на жизнените параметри, трябва да се провежда многократен контрол на водния и електролитния баланс, киселинно-основния баланс, концентрацията на кръвната захар и нивата на субстанциите, екскретирани чрез урината и да се коригират възможните промени в интензивно отделение. Възможно е да се наложи механична вентилация.

#### *Могат да се прилагат следните антидоти:*

atropine: 0.5-2.0 mg интравенозен болус

glucagon: начална доза 1-10 mg интравенозно, след което 2-2.5 mg/h като продължителна инфузия

симпатомиметици в зависимост от телесното тегло и ефект: dopamine, dobutamine, isoprenaline, orciprenaline и adrenaline



В случай на терапия на рефрактерна брадикардия е необходимо да се приложи временно терапия с пейсмейкър.

При бронхоспазъм могат да се приложат  $\beta_2$ -симпатикомиметици под формата на аерозол (също и венозно, в случай на незадоволителен ефект) или aminophylline i.v.

Бавно интравенозно приложение на diazepam се препоръчва при генерализирани конвулсивни гърчове.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС Код: C07AB 7

Bisoprolol е бета-адренергичен блокер с междинна позиция по отношение на липофилност/хидрофилност. Bisoprolol е с подчертана  $\beta_1$ -селективност (кардиоселективност), без вътрешна симпатикомиметична активност и без клинично значим мембрано-стабилизиращ ефект.

В зависимост от симпатиковия тонус субстанцията понижава честотата и контрактилността на сърцето, скоростта на AV-провеждането и активността на плазмения ренин.

Поради инхибирането на  $\beta_2$ -рецепторите, bisoprolol може слабо да повиши тонуса на гладката мускулатура.

Времето на полу-елиминиране от плазмата е 10-12 h. Bisoprolol показва активност над 24 h.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение bisoprolol се абсорбира над 90% в гастроинтестиналния тракт.

Степента на абсорбция не зависи от приема на храна. При първо преминаване през черния дроб (first-pass effect) максимално 10% от дозата се деактивира чрез метаболизма.

30% от bisoprolol се свързва с плазмените протеини. Не се наблюдават взаимодействия с други активни съставки, поради изместване от местата на свързване с плазмените протеини.

Фармакокинетиката на bisoprolol не се повлиява от патологичните промени на плазмените протеини, напр. в случай на повишаване на киселинните алфа-1 гликопротеини. В случаи на слабо свързване с плазмените протеини bisoprolol, като умерена липофилна субстанция, показва среден обем на разпределение. Точният анализ след i.v. приложение е бил  $226 \pm 11.1$  l ( $x \pm$  стандартно отклонение).

Bisoprolol се елиминира от плазмата чрез два еднакво ефективни пътя на клирънс – едната половина се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб, другата половина се екскретира като непроменена субстанция чрез бъбреците. Поради това най-общо не се налага промяна в дозата на bisoprolol при пациенти с лека или умерена чернодробна или бъбречна дисфункция. При пациенти с напреднала бъбречна и/или чернодробна недостатъчност дневната доза от 10 mg bisoprolol fumarate не трябва да бъде надвишавана (виж т. 4.2).

Времето за полуелиминиране от плазмата на bisoprolol е 10-12 h.

Максималните плазмени нива се достигат 1-3 h след приложението.

#### Бионаличност

Проучване през 1995 год. за бионаличност, проведено при 24 мъже доброволци, е показало следните резултати за BisoneXAL® от 10 mg в сравнение с референтния продукт:

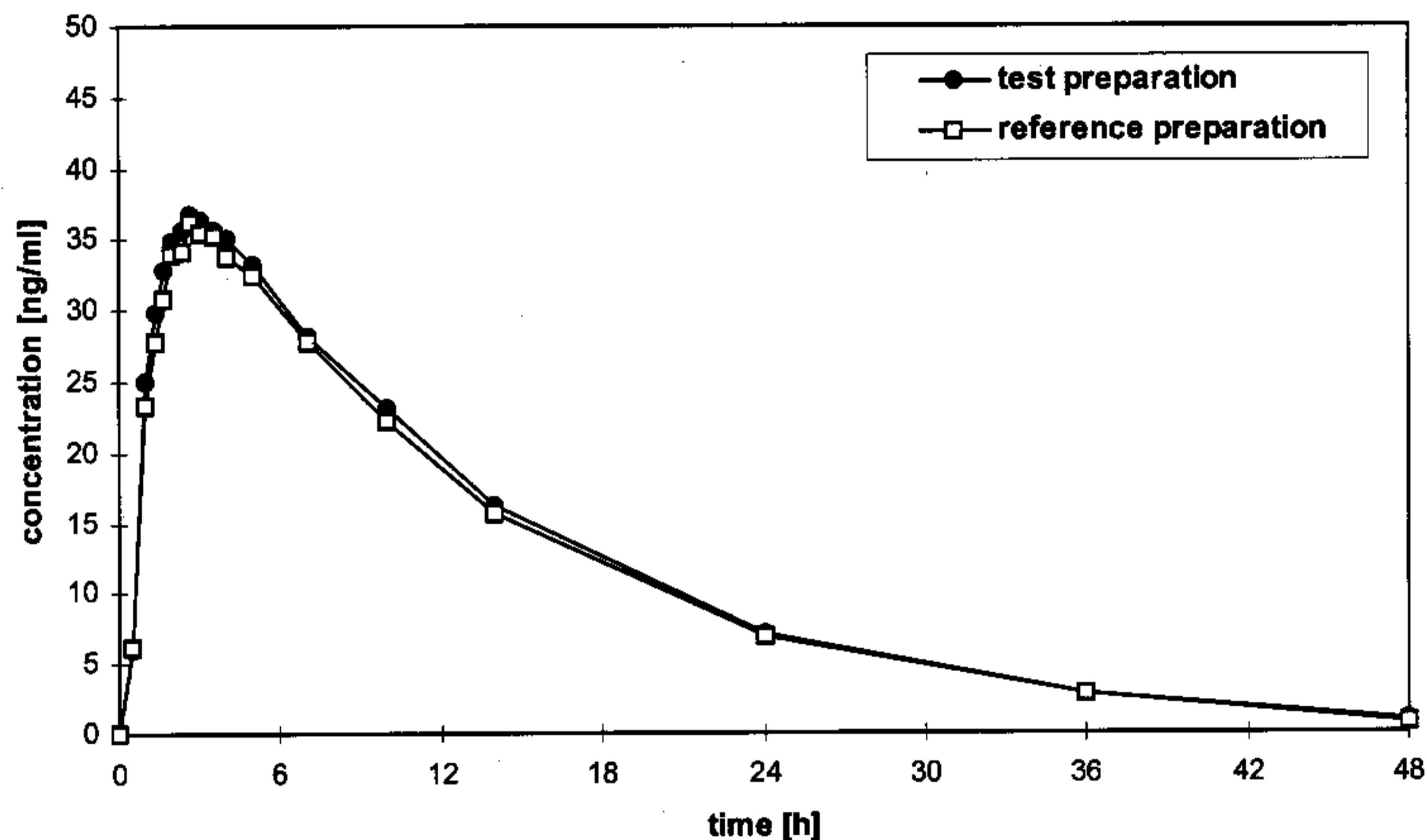
	Тест продукт	Референтен продукт
$C_{max}$ [ng/ml] максимална плазмена концентрация	$38.23 \pm 4.93$	$37.65 \pm 5.17$
$t_{max}$ [h] време за достигане на максимална плазмена концентрация	$2.74 \pm 0.58$	$2.81 \pm 0.82$



AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	558.48 ± 100.50	537.59 ± 100.31
площ под кривата концентрация/време		
AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	580.07 ± 101.50	563.71 ± 99.75
площ под кривата концентрация/време		

Резултатите са представени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средната плазмена концентрация на bisoprolol в сравнение с референтния продукт е показана на кривата концентрация/време:



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

виж т. 4.9 „Предозиране”

#### Субхронична/Хронична токсичност

Проучвания при плъхове и кучета, продължили 12 месеца, не са показали никакви специфични токсични органични увреждания. Находките след многократно перорално приложение са специфични за бета-блокери, за да се оценят като ексцесивни фармакодинамични ефекти, и са обратими.

#### Мутагенен и Туморогенен потенциал

Проучванията *in vitro* и *in vivo* не са показали данни за мутагенен ефект на bisoprolol. Проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове са дали отрицателен резултат.

#### Репродуктивна токсичност

Опити с плъхове не са показали данни за тератогенни ефекти на bisoprolol fumarate. Ембриолетални ефекти са наблюдавани при дози между 6-10 mg/kg/ден при зайци и при дози над 40 mg/kg/ден при плъхове. Фертилността, развитието на бременността и постнаталното развитие на новороденото не са били нарушени при плъхове, освен при токсични за майката дози.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



#### **6.1 Списък на помощните вещества**

Калциев хидрогенфосфат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, макрогол 4000, магнезиев стеарат, царевично нишесте, силициев диоксид, жълт железен оксид, титанов диоксид.

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност е 4 години от датата на производство.  
Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания

#### **6.5 Данни за опаковката**

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
D-83607 Holzkirchen  
Германия

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BisoHEXAL® 5 mg - 20060698  
BisoHEXAL® 10 mg - 20060699

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

06.12.2006

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2008

